

## 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2008に準拠して作成 [一部2018（2019更新版）に準拠]

### アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬 処方箋医薬品\*

レミニール<sup>®</sup>錠4mg      レミニール<sup>®</sup>OD錠4mg      レミニール<sup>®</sup>内用液4mg/mL  
 レミニール<sup>®</sup>錠8mg      レミニール<sup>®</sup>OD錠8mg  
 レミニール<sup>®</sup>錠12mg      レミニール<sup>®</sup>OD錠12mg

## Reminyl<sup>®</sup>

※注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	レミニール <sup>®</sup> 錠：フィルムコーティング錠 レミニール <sup>®</sup> OD錠：素錠（口腔内崩壊錠） レミニール <sup>®</sup> 内用液：液剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	レミニール <sup>®</sup> 錠4mg、錠8mg、錠12mg：1錠中ガラントミン臭化水素酸塩を5.1mg、10.3mg、又は15.4mg（ガラントミンとして4mg、8mg、又は12mg）含有 レミニール <sup>®</sup> OD錠4mg、OD錠8mg、OD錠12mg：1錠中ガラントミン臭化水素酸塩を5.1mg、10.3mg、又は15.4mg（ガラントミンとして4mg、8mg、又は12mg）含有 レミニール <sup>®</sup> 内用液4mg/mL：1mL中ガラントミン臭化水素酸塩を5.1mg（ガラントミンとして4mg）含有
一般名	和名：ガラントミン臭化水素酸塩（JAN） 洋名：Galantamine Hydrobromide（JAN）
製造販売承認年月日	2011年1月21日
薬価基準収載年月日	2011年3月11日
発売年月日	2011年3月22日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先（電話番号・FAX番号等）	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-183-275 FAX：0120-275-831 （土・日・祝日および会社休日を除く） 医薬品情報サイト： <a href="https://www.janssenpro.jp">https://www.janssenpro.jp</a>

本IFは2021年6月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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、薬剤師等のために当該医薬品の製薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## 【IFの発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	2	(1) 作用部位・作用機序	25
1. 販売名	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
2. 一般名	2	(3) 作用発現時間・持続時間	29
3. 構造式又は示性式	2	VII. 薬物動態に関する項目	30
4. 分子式及び分子量	2	1. 血中濃度の推移・測定法	30
5. 化学名（命名法）	2	(1) 治療上有効な血中濃度	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(2) 最高血中濃度到達時間	30
7. CAS 登録番号	2	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	30
III. 有効成分に関する項目	3	(4) 中毒域	36
1. 物理化学的性質	3	(5) 食事・併用薬の影響	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により 判明した薬物体内動態変動要因	37
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 薬物速度論的パラメータ	37
4. 有効成分の定量法	3	(1) コンパートメントモデル	37
IV. 製剤に関する項目	4	(2) 吸収速度定数	37
1. 剤形	4	(3) パイオアベイラビリティ	37
2. 製剤の組成	5	(4) 消失速度定数	38
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5) クリアランス	38
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(6) 分布容積	38
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(7) 血漿蛋白結合率	38
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	3. 吸収	38
7. 溶出性	8	(1) 吸収部位	38
8. 生物学的試験法	8	(2) 吸収率	38
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(3) 腸肝循環	38
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	4. 分布	38
11. 力価	8	(1) 血液－脳関門通過性	38
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) 血液－胎盤関門通過性	39
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9	(3) 乳汁への移行性	39
14. その他	9	(4) 髄液への移行性	39
V. 治療に関する項目	10	(5) その他の組織への移行性	39
1. 効能又は効果	10	5. 代謝	41
2. 用法及び用量	10	(1) 代謝部位及び代謝経路	41
3. 臨床成績	11	(2) 代謝に関する酵素（CYP450 等）の分子種	41
(1) 臨床データパッケージ	11	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41
(2) 臨床効果	11	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	41
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	12	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	41
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	12	6. 排泄	41
(5) 検証的試験	12	(1) 排泄部位及び経路	41
(6) 治療的使用	20	(2) 排泄率	41
		(3) 排泄速度	41
		7. 透析等による除去率	41

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42	X. 管理的事項に関する項目	61
1. 警告内容とその理由	42	1. 規制区分	61
2. 禁忌内容とその理由	42	2. 有効期間又は使用期限	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42	3. 貯法・保存条件	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42	4. 薬剤取扱い上の注意点	61
5. 重要な基本的注意とその理由	43	(1) 薬局での取扱いについて	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	44	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき 必須事項等）	61
(1) 合併症・既往歴等のある患者	44	5. 承認条件等	61
(2) 腎機能障害患者	45	6. 包装	61
(3) 肝機能障害患者	45	7. 容器の材質	61
(4) 生殖能を有する者	45	8. 同一成分・同効薬	62
(5) 妊婦	45	9. 国際誕生年月日	62
(6) 授乳婦	45	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	62
(7) 小児等	45	11. 薬価基準収載年月日	62
(8) 高齢者	45	12. 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	62
7. 相互作用	46	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	62
(1) 併用禁忌とその理由	46	14. 再審査期間	62
(2) 併用注意とその理由	46	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
8. 副作用	48	16. 各種コード	62
(1) 重大な副作用と初期症状	48	17. 保険給付上の注意	62
(2) その他の副作用	49	XI. 文献	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53	1. 引用文献	63
10. 過量投与	53	2. その他の参考文献	64
11. 適用上の注意	54	XII. 参考資料	65
12. その他の注意	54	1. 主な外国での発売状況	65
(1) 臨床使用に基づく情報	54	2. 海外における臨床支援情報	67
(2) 非臨床試験に基づく情報	54	XIII. 備考	69
IX. 非臨床試験に関する項目	55	その他の関連資料	69
1. 薬理試験	55		
(1) 薬効薬理試験	55		
(2) 副次的薬理試験	55		
(3) 安全性薬理試験	55		
(4) その他の薬理試験	57		
2. 毒性試験	57		
(1) 単回投与毒性試験	57		
(2) 反復投与毒性試験	57		
(3) 生殖発生毒性試験	59		
(4) その他の特殊毒性	60		
1) 遺伝毒性試験	60		
2) がん原性試験	60		
3) 依存性試験	60		
4) 局所刺激性試験	60		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ガラントミンは、マツユキソウ (*Galanthus woronowi*) の球根から単離された第3級アルカロイドである。薬理試験の結果、ガラントミンは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用により脳内アセチルコリン (ACh) 濃度を上昇させるとともに、APL\*としてニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の ACh 結合部とは異なる部位 (アロステリック部位) に結合し、ACh による nAChR の活性化を増強させることが示された (APL 作用)。これら2つの薬理作用 (デュアル・アクション) により、アルツハイマー型認知症で低下しているコリン機能を賦活化し、認知症症状の進行を抑制する。

海外ではアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験を実施し、2020年2月現在「軽度から中等度のアルツハイマー型認知症」の治療薬として、米国、フランス、英国、ドイツを含む、約70の国と地域で承認されている。

本邦では、ガラントミン製剤 (レミニール<sup>®</sup>) として、錠剤に加え、嚥下機能等の問題による服薬コンプライアンス低下に対して有用と考えられる口腔内崩壊錠及び内用液の3種類の剤形で製造販売承認を申請し、2011年1月に承認された。

2020年9月には「軽度及び中等度の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」の効能又は効果に関して、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

\* APL : allosteric potentiating ligand, アロステリック活性化リガンド

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) レミニール<sup>®</sup> は、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用に加え、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) へのアロステリック増強作用 (APL 作用) を併せもつ薬剤です。(in vitro、ラット) (VI. - 2. - (2)の項参照)
- (2) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行を抑制します。(V. - 3. - (5)の項参照)
- (3) 神経細胞保護作用が認められています。(in vitro) (VI. - 2. - (2)の項参照)
- (4) 錠剤、口腔内崩壊錠及び内用液の3種類の製剤から、患者の状況に合わせて適切な剤形を選択することが可能です。(II. - 1.の項参照)
- (5) 重大な副作用として、失神、徐脈、心ブロック、QT 延長、急性汎発性発疹性膿疱症、肝炎、横紋筋融解症があらわれることがあります。  
なお、その他の副作用 (5%以上) として、食欲不振、食欲減退、悪心、嘔吐、下痢が報告されています。(VIII. - 8の項参照)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レミニール<sup>®</sup>錠 4mg  
レミニール<sup>®</sup>錠 8mg  
レミニール<sup>®</sup>錠 12mg  
レミニール<sup>®</sup>OD錠 4mg  
レミニール<sup>®</sup>OD錠 8mg  
レミニール<sup>®</sup>OD錠 12mg  
レミニール<sup>®</sup>内用液 4mg/mL

#### (2) 洋名

Reminyl<sup>®</sup> Tablets 4mg  
Reminyl<sup>®</sup> Tablets 8mg  
Reminyl<sup>®</sup> Tablets 12mg  
Reminyl<sup>®</sup> OD Tablets 4mg  
Reminyl<sup>®</sup> OD Tablets 8mg  
Reminyl<sup>®</sup> OD Tablets 12mg  
Reminyl<sup>®</sup> Oral Solution 4mg/mL

#### (3) 名称の由来

「remind」、「remember」（記憶に関連する用語）から命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ガラントミン臭化水素酸塩（JAN）

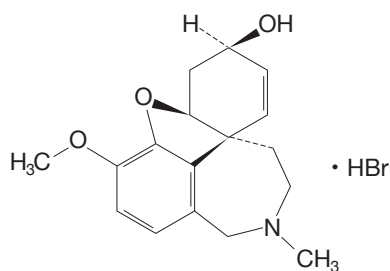
#### (2) 洋名（命名法）

Galantamine Hydrobromide（JAN）

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>•HBr  
分子量：368.27

### 5. 化学名（命名法）

(4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6*H*-benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazepin-6-ol monohydrobromide（IUPAC 命名法による）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

R113675

### 7. CAS 登録番号

1953-04-4

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色の粉末

### (2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	33
メタノール	5.3
エタノール	0.52

### (3) 吸湿性

該当資料なし

### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：257°C (分解)

### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 8.1

### (6) 分配係数

分配系	分配係数 (23°C)
1-オクタノール / クエン酸 - 塩酸緩衝液 (pH2.0)	- 2.40
1-オクタノール / 酢酸 - 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH5.1)	- 1.67
1-オクタノール / リン酸緩衝液 (pH7.0)	- 0.44
1-オクタノール / ホウ酸 - 塩化カリウム - 水酸化ナトリウム緩衝液 (pH9.0)	1.00
1-オクタノール / リン酸 - 水酸化ナトリウム緩衝液 (pH12.0)	1.09

### (7) その他の主な示性値

旋光性： $[\alpha]_D^{20} = -94.60^\circ$  (1g, 水, 50 mL, 100 mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH 30°C/70%RH <sup>a)</sup>	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	36カ月	いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。
加速試験	40°C/75%RH		6カ月	いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。
苛酷試験	温度 50°C	二重のポリエチレン袋/ ファイバードラム	3カ月	いずれの試験項目においても、経時的な変化は認められなかった。
	光 曝光 <sup>b)</sup>	透明のペトリ皿	8時間	類縁物質質量にわずかな増加が認められたが、規格の範囲内であった。

試験項目：性状、溶状 (長期保存試験、加速試験でのみ実施)、類縁物質、光学異性体、乾燥減量、含量

a) 30°C/70%RHの条件下で24カ月間保存した後、30°C/65%RHに保存条件を変更して長期保存試験を継続した。

b) ICH ガイドライン Q1B、オプション 1 に従った (総照度：120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup> 以上)

## 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 臭化物の沈殿反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 液体クロマトグラフィー

## 4. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

販売名	剤形	外形			色調
		表面	裏面	側面	
レミニール® 錠 4mg	フィルム コーティング錠				淡黄色
直径 5mm、厚さ 2.8mm、重量 64.4mg					
レミニール® 錠 8mg	フィルム コーティング錠				桃色
直径 7mm、厚さ 3.1mm、重量 127.0mg					
レミニール® 錠 12mg	フィルム コーティング錠				白色～ 淡黄色
直径 8mm、厚さ 3.6mm、重量 189.3mg					
レミニール® OD 錠 4mg	素錠 (口腔内崩壊錠)				微黄色
直径 7mm、厚さ 2.9mm、重量 140mg					
レミニール® OD 錠 8mg	素錠 (口腔内崩壊錠)				微赤色
直径 7mm、厚さ 2.9mm、重量 140mg					
レミニール® OD 錠 12mg	素錠 (口腔内崩壊錠)				白色
直径 8mm、厚さ 3.4mm、重量 210mg					
レミニール® 内用液 4mg/mL	液剤	分包品 (アルミラミネート製) 1mL、2mL、3mL			無色 澄明

### (2) 製剤の物性

< OD 錠 >

崩壊性：1分以内（崩壊試験法：補助盤使用）

### (3) 識別コード

錠 4mg : JANSSEN G4  
錠 8mg : JANSSEN G8  
錠 12mg : JANSSEN G12  
OD 錠 4mg : JP110  
OD 錠 8mg : JP111  
OD 錠 12mg : JP112  
内用液 4mg/mL 1mL 分包品 : JP115  
2mL 分包品 : JP116  
3mL 分包品 : JP117

(4) pH、浸透圧、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

内用液 4mg/mL pH 4.0 ~ 6.0

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

錠 4mg : 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガラントミンとして 4mg) を含有する。  
錠 8mg : 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩 10.3mg (ガラントミンとして 8mg) を含有する。  
錠 12mg : 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩 15.4mg (ガラントミンとして 12mg) を含有する。  
OD 錠 4mg : 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガラントミンとして 4mg) を含有する。  
OD 錠 8mg : 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩 10.3mg (ガラントミンとして 8mg) を含有する。  
OD 錠 12mg : 1 錠中にガラントミン臭化水素酸塩 15.4mg (ガラントミンとして 12mg) を含有する。  
内用液 4mg/mL : 1mL 中にガラントミン臭化水素酸塩 5.1mg (ガラントミンとして 4mg) を含有する。

(2) 添加物

錠 4mg、8mg、12mg

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄<sup>注1)</sup>、三二酸化鉄<sup>注2)</sup>

注 1) 錠 4mg にのみ添加 注 2) 錠 8mg にのみ添加

OD 錠 4mg、8mg、12mg

結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、アスパルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄<sup>注1)</sup>、三二酸化鉄<sup>注2)</sup>

注 1) OD 錠 4mg にのみ添加 注 2) OD 錠 8mg にのみ添加

内用液 4mg/mL

パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、水酸化ナトリウム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

錠 4mg 及び 12mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ / 60% RH	PTP 包装、 ボトル	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃ / 75% RH	PTP 包装、 ボトル	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	曝光*	PTP 包装	8時間	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、微生物限度（長期保存試験のみ）、含量  
\*ICHガイドラインQ1B、オプション1に従った（総照度：120万lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上）

OD 錠 4mg、8mg 及び 12mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ / 60% RH	アルミ袋封入 PTP 包装	36ヵ月	変化なし
加速試験	40℃ / 75% RH	アルミ袋封入 PTP 包装	6ヵ月	変化なし
光安定性試験	曝光*	シャーレ (蓋つき)	—	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、微生物限度（長期保存試験、加速試験のみ）、乾燥減量、含量、色差、硬度、確認試験  
\*ICHガイドラインQ1B、オプション1に従った（総照度：120万lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上）

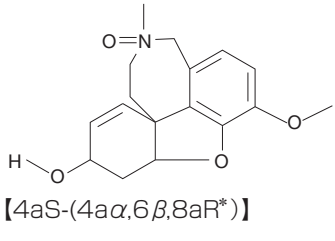
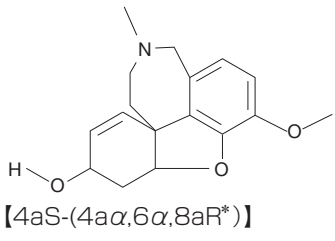
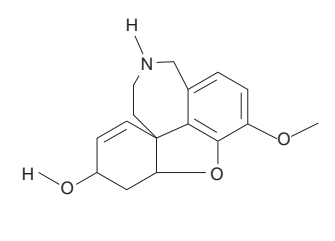
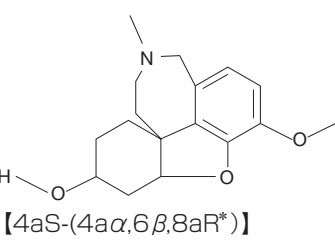
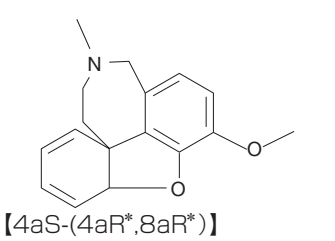
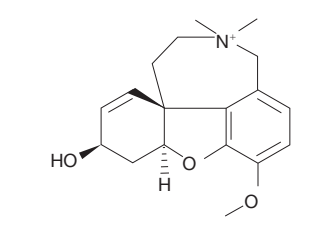
内用液 4mg/mL 1mL、2mL 及び 3mL (分包品) の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ /60% RH	アルミラミネート分包品	36ヵ月	保存剤含量の低下が認められたが、本剤は1回使いきりの分包品であり、細菌、真菌及び大腸菌の増殖が認められなかったことから、本剤の品質に本質的な影響を及ぼさないと判断した。その他の試験項目では、経時的な変化は認められなかった。
加速試験	40℃ /75% RH		6ヵ月	保存剤含量の低下が認められたが、本剤は1回使いきりの分包品であり、細菌、真菌及び大腸菌の増殖が認められなかったことから、本剤の品質に本質的な影響を及ぼさないと判断した。その他の試験項目では、経時的な変化は認められなかった。

試験項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、微生物限度、含量、保存剤含量

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
7. 溶出性	日局溶出試験法 (パドル法)
8. 生物学的試験法	内用液 4mg/mL : 微生物限度試験法
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) キャピラリー電気泳動法 (2) 液体クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない

12. 混入する可能性のある  
夾雑物

略号	構造	起源
R117185	 <p>【4aS-(4aα,6β,8aR*)】</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の副生成物</li> <li>・原薬及び製剤の分解生成物</li> </ul>
R117172	 <p>【4aS-(4aα,6α,8aR*)】</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の副生成物</li> <li>・原薬及び製剤の分解生成物</li> </ul>
R117455		<ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の副生成物</li> <li>・原薬及び製剤の分解生成物</li> </ul>
R151155	 <p>【4aS-(4aα,6β,8aR*)】</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の副生成物</li> </ul>
R116937	 <p>【4aS-(4aR*,8aR*)】</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の副生成物</li> </ul>
R215298		<ul style="list-style-type: none"> <li>・原薬の副生成物</li> </ul>

13. 治療上注意が必要な  
容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 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。
- 5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはガランタミンとして1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始し、4週間後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日8mg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4週間を超えて使用しないこと。
- 7.2 中等度の肝障害患者（Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度（B）の肝障害患者）では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg（4mgを1日2回）を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。[9.3、16.6.2参照]
- 7.3 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
- 7.4 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データ パッケージ

#### 評価資料

試験区分	国内データ (日本人)		海外データ (外国人)
第Ⅰ相	日本人と外国人との薬物動態の比較 (GAL-BEL-26) <sup>1)</sup> : 25 例		
	健康成人男性での薬物動態の検討 (GAL-JPN-1) <sup>2)</sup> : 12 例		
	高齢者での薬物動態の検討 (GAL-JPN-2) <sup>3)</sup> : 12 例		
			レミニール®錠及びレミニール®内用液の相対的バイオアベイラビリティの検討 (GAL-NED-5) <sup>9)</sup> : 30 例
			肝機能障害被験者における薬物動態の検討 (GAL-USA-2) <sup>10)</sup> : 25 例
		腎機能障害被験者における薬物動態の検討 (GAL-FRA-1) <sup>11)</sup> : 25 例	
第Ⅲ相	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-JPN-3) <sup>4)</sup> : 398例	ブリッジング	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-USA-10) <sup>12)</sup> : 838 例
	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-JPN-5) <sup>5,52)</sup> : 580 例		
	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する長期的有効性・安全性の検討 (GAL-JPN-4) <sup>6)</sup> : 260 例		
	食事の影響の検討 (GAL-JPN-6) <sup>7)</sup> : 14 例		
	レミニール®OD錠とレミニール®錠との生物学的同等性試験の検討 (JNS023-JPN-01) <sup>8)</sup> : 21 例		

#### (2) 臨床効果

##### 1) 国内第Ⅲ相試験 (無作為化プラセボ 対照二重盲検並行群間 比較試験)<sup>4,5,52)</sup>

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 398 例を対象に、本剤 16mg/日、24mg/日、プラセボを 22 週間投与する二重盲検並行群間比較試験 (GAL-JPN-3) を実施した。その結果、ADAS-J cog<sup>\*1)</sup>では 24mg/日群のみが、CIBIC plus-J<sup>\*2)</sup>では 16mg/日群のみがプラセボ群との間に有意差を認め (それぞれ p=0.0123、p=0.0076)、ブリッジング対象とした海外検証試験 (GAL-USA-10) との類似性は認められなかった。この原因を分析した結果、GAL-JPN-3 には認知機能が正常に近い被験者が試験に組み入れられたことが要因の 1 つであると考えられ、これらの被験者を除外した場合には主要評価項目において本剤の有効性が示された。

そこで、認知機能が正常に近い被験者が組み入れられない選択基準を新たに設定し、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 580 例を対象に、本剤 16mg/日、24mg/日、プラセボを 24 週間投与する二重盲検並行群間比較試験 (GAL-JPN-5) を実施した。ADAS-J cog では 16mg/日群及び 24mg/日群ともにプラセボ群に対する優越性が検証された (それぞれ p=0.0113、p<0.0001)。一方、CIBIC plus-J においては 16mg/日群及び 24mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。



GAL-JPN-5において、ADAS-J cogでは有意な改善がみられたのに対して、CIBIC plus-Jでは差が認められなかった要因について検討を行ったが要因の特定には至らなかった。しかしながら、介護サービスの利用がCIBIC plus評価に影響するとの報告<sup>13)</sup>があり、介護サービス利用等の種々の要因が複合的に影響した可能性が考えられた。

※ 1 : ADAS-J cog [Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) の認知機能下位尺度日本語版] : 認知機能評価の1つ。アルツハイマー型認知症患者の記憶、言語、行為に関する認知機能検査。全部で11項目から構成され、認知機能の変化を評価する。通常臨床心理士等が評価を行う。合計得点は0~70点で、高得点になるにしたがって障害の程度も高度となる。

※ 2 : CIBIC plus-J [Clinician's Interview-Based Impression of Change plus-Japan : 老年期痴呆の臨床評価法] : 全般評価の1つ。安全性評価者とは異なる医師等が臨床的に意味のある状態の変化を評価する。評価の対象となる症状領域は中核症状、日常生活動作及び精神症状であり、それぞれに対する下位尺度 (MENFIS、DAD、Behave-AD) を用いて評価する。被験者及び介護者に対し一定の面接手順に従い実施する。評価結果は7段階により行う。

(3) 臨床薬理試験：  
忍容性試験

1) 単回投与試験<sup>1)</sup>

日本人健康成人13例及び外国人健康成人12例を対象に、本剤4mg、8mgを空腹時単回投与した二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。本剤投与で発現した有害事象は、頭痛17件、浮動性めまい4件、悪心3件、感染3件、背部痛2件、肺炎1件、疼痛1件、傾眠1件、血管拡張1件であったが、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値及び心血管系パラメータでは臨床的に重要な変化は認められなかった。以上の結果から、本剤4mg及び8mgを投与したときの忍容性は良好であることが確認された。

2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

日本人健康成人男性12例を対象に、本剤を1週目は8mg/日、2週目は16mg/日、3週目は24mg/日を反復投与したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤投与で発現した有害事象は、めまい、角膜炎、嘔気、下痢、無力症、帯状疱疹が各1例ずつ認められたが、重篤なものは認められなかった。臨床検査値は基準値の上限あるいは下限値を超える測定値が散見されたが、いずれも臨床的に意義がある変化ではないと判断された。また、心電図及びその他の観察項目において、臨床的に重要な変化は認められなかった。以上の結果から、本剤24mg/日まで反復投与したときの忍容性は良好であることが確認された。

(4) 探索的試験：  
用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量  
反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① Ⅲ相無作為化並行群間比較試験 (GAL-JPN-3)<sup>4)</sup>

目的：軽度～中等度アルツハイマー型認知症における有効性及び安全性の検討

試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者 398例
主な登録基準	・ NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準により probable AD と診断された患者 ・ 観察期開始時の MMSE スコアが 10 点以上 22 点以下の患者 ・ 観察期開始時の ADAS-J cog のスコアが 18 点以上の患者 など
主な除外基準	アルツハイマー型認知症以外の認知症を呈する神経変性疾患を合併する患者 など

方法	プラセボ群、レミニール®16mg/日群、24mg/日群に無作為化割り付けし、いずれかを食後に投与する。 レミニール®群：いずれも8mg/日で投与を開始し、4週間後に16mg/日に増量する。16mg/日群は16mg/日を継続する。24mg/日群は16mg/日を4週間投与した後に24mg/日に増量する。																																																																												
期間	観察期 4 週間（単盲検）、二重盲検期 22 週間																																																																												
主要評価項目	ADAS-J cog；最終評価時における二重盲検期開始時からの変化量 CIBIC plus-J；最終評価時における全般評価																																																																												
副次的評価項目	ADAS-J cog の経時推移、ADAS-J cog のレスポナー解析、 CIBIC plus-J の下位尺度（DAD、Behave-AD、MENFIS）																																																																												
結果	<p><b>有効性</b></p> <p>主要評価項目</p> <p>○最終評価時の ADAS-J cog [FAS-OC]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0 週からの変化量 平均値 ± S.D. (n)</th> <th>最小二乗平均値の差 [95% CI]</th> <th>p 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>1.46 ± 5.72 (118)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>16mg/日群</td> <td>0.37 ± 5.25 (107)</td> <td>- 1.05 [- 2.45 ~ 0.34]</td> <td>p=0.1388</td> </tr> <tr> <td>24mg/日群</td> <td>- 0.49 ± 4.80(88)</td> <td>- 1.89 [- 3.36 ~ - 0.41]</td> <td>p=0.0123</td> </tr> </tbody> </table> <p>マイナス値は改善を示す。 *：共分散分析</p> <p>○最終評価時の CIBIC plus-J [FAS-OC]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群 (n)</th> <th>大幅な 改善</th> <th>中程度の 改善</th> <th>若干の 改善</th> <th>症状の 変化なし</th> <th>若干の 悪化</th> <th>中程度の 悪化</th> <th>大幅な 悪化</th> <th>評価 不能</th> <th>p 値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (118)</td> <td>1 (0.9%)</td> <td>5 (4.3%)</td> <td>20 (17.1%)</td> <td>24 (20.5%)</td> <td>43 (36.8%)</td> <td>18 (15.4%)</td> <td>6 (5.1%)</td> <td>1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>16mg/日群 (109)</td> <td>0 (0%)</td> <td>12 (11.0%)</td> <td>24 (22.0%)</td> <td>27 (24.8%)</td> <td>34 (31.2%)</td> <td>12 (11.0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0</td> <td>p=0.0076</td> </tr> <tr> <td>24mg/日群 (88)</td> <td>0 (0%)</td> <td>4 (4.5%)</td> <td>20 (22.7%)</td> <td>18 (20.5%)</td> <td>39 (44.3%)</td> <td>7 (8.0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0</td> <td>p=0.1193</td> </tr> </tbody> </table> <p>*：Wilcoxon 順位和検定</p> <p>副次的評価項目</p> <p>○ ADAS-J cog の経時推移 [FAS-OC]</p> <p>*：p=0.0123：ベースライン値で調整した分散分析によるプラセボ群と各レミニール®群との群間比較(ただしエンドポイント以外は多重性を考慮していない)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ベースライン</th> <th>4週</th> <th>12週</th> <th>22週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24mg/日群 (n)</td> <td>— (124)</td> <td>-0.74±0.42 (122)</td> <td>-0.98±0.45 (112)</td> <td>-0.49±0.51 (88)</td> </tr> <tr> <td>16mg/日群 (n)</td> <td>— (127)</td> <td>-0.86±0.39 (125)</td> <td>-0.55±0.45 (113)</td> <td>0.37±0.51 (107)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群 (n)</td> <td>— (137)</td> <td>-0.23±0.38 (134)</td> <td>0.08±0.43 (128)</td> <td>1.46±0.53 (118)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± S.E.</p>	投与群	0 週からの変化量 平均値 ± S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95% CI]	p 値*	プラセボ群	1.46 ± 5.72 (118)	—	—	16mg/日群	0.37 ± 5.25 (107)	- 1.05 [- 2.45 ~ 0.34]	p=0.1388	24mg/日群	- 0.49 ± 4.80(88)	- 1.89 [- 3.36 ~ - 0.41]	p=0.0123	投与群 (n)	大幅な 改善	中程度の 改善	若干の 改善	症状の 変化なし	若干の 悪化	中程度の 悪化	大幅な 悪化	評価 不能	p 値*	プラセボ群 (118)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	1	—	16mg/日群 (109)	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	p=0.0076	24mg/日群 (88)	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	p=0.1193	投与群	ベースライン	4週	12週	22週	24mg/日群 (n)	— (124)	-0.74±0.42 (122)	-0.98±0.45 (112)	-0.49±0.51 (88)	16mg/日群 (n)	— (127)	-0.86±0.39 (125)	-0.55±0.45 (113)	0.37±0.51 (107)	プラセボ群 (n)	— (137)	-0.23±0.38 (134)	0.08±0.43 (128)	1.46±0.53 (118)
投与群	0 週からの変化量 平均値 ± S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95% CI]	p 値*																																																																										
プラセボ群	1.46 ± 5.72 (118)	—	—																																																																										
16mg/日群	0.37 ± 5.25 (107)	- 1.05 [- 2.45 ~ 0.34]	p=0.1388																																																																										
24mg/日群	- 0.49 ± 4.80(88)	- 1.89 [- 3.36 ~ - 0.41]	p=0.0123																																																																										
投与群 (n)	大幅な 改善	中程度の 改善	若干の 改善	症状の 変化なし	若干の 悪化	中程度の 悪化	大幅な 悪化	評価 不能	p 値*																																																																				
プラセボ群 (118)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	1	—																																																																				
16mg/日群 (109)	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	p=0.0076																																																																				
24mg/日群 (88)	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	p=0.1193																																																																				
投与群	ベースライン	4週	12週	22週																																																																									
24mg/日群 (n)	— (124)	-0.74±0.42 (122)	-0.98±0.45 (112)	-0.49±0.51 (88)																																																																									
16mg/日群 (n)	— (127)	-0.86±0.39 (125)	-0.55±0.45 (113)	0.37±0.51 (107)																																																																									
プラセボ群 (n)	— (137)	-0.23±0.38 (134)	0.08±0.43 (128)	1.46±0.53 (118)																																																																									

安全性	プラセボ群	16mg/日群	24mg/日群
	調査症例数	139	132
副作用 発現例数(%)	42 (30.2)	60 (45.5)	66 (52.4)
主な副作用（レミニール <sup>®</sup> 投与群で3%以上発現）			
食欲不振	0	12 (9.1)	10 (7.9)
食欲減退	4 (2.9)	6 (4.5)	8 (6.3)
頭痛	6 (4.3)	5 (3.8)	6 (4.8)
浮動性めまい	3 (2.2)	6 (4.5)	5 (4.0)
悪心	5 (3.6)	16 (12.1)	23 (18.3)
嘔吐	2 (1.4)	13 (9.8)	18 (14.3)
下痢	5 (3.6)	8 (6.1)	4 (3.2)
腹痛	2 (1.4)	4 (3.0)	1 (0.8)
倦怠感	0	4 (3.0)	3 (2.4)
体重減少	3 (2.2)	7 (5.3)	8 (6.3)
			発現例数 (%)

## ②第Ⅲ相無作為化並行群間比較試験（GAL-JPN-5）<sup>5,52)</sup>

目的：軽度～中等度アルツハイマー型認知症における有効性及び安全性の検討

試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者 580 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準により probable AD と診断された患者</li> <li>・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の MMSE スコアが 10 点以上 22 点以下の患者</li> <li>・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の ADAS-J cog の合計スコアが 18 点以上の患者</li> <li>・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の ADAS-J cog の見当識、単語再生のスコアがそれぞれ 1 点以上の患者</li> <li>・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の MENFIS の場所の見当識、時間の見当識のスコアがそれぞれ 1 点以上の患者 など</li> </ul>
主な除外基準	アルツハイマー型認知症以外の認知症を呈する神経変性疾患を合併する患者など
方法	プラセボ群、レミニール <sup>®</sup> 16mg/日群、24mg/日群に無作為化割り付けし、いずれかを食後に投与する。 レミニール <sup>®</sup> 群：いずれも8mg/日で投与を開始し、4週間後に16mg/日に増量する。16mg/日群は16mg/日を継続する。24mg/日群は16mg/日を4週間投与した後に24mg/日に増量する。
期間	観察期 4 週間（単盲検）、二重盲検期 24 週間
主要評価項目	ADAS-J cog：最終評価時における二重盲検期開始時からの変化量 CIBIC plus-J：最終評価時における全般評価
副次的評価項目	ADAS-J cog の経時推移、ADAS-J cog のレスポンス解析、CIBIC plus-J の下位尺度（DAD、Behave-AD、MENFIS）

結果

有効性

主要評価項目

○最終評価時の ADAS-J cog [FAS-LOCF]

投与群	0 週からの変化量 平均値± S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%CI]	p 値*
プラセボ群	0.90 ± 5.89 (191)	—	—
16mg/日群	-0.58 ± 5.87 (191)	- 1.49 [- 2.64 ~ - 0.34]	p=0.0113
24mg/日群	-1.66 ± 5.37 (192)	- 2.59 [- 3.74 ~ - 1.44]	p<0.0001

マイナス値は改善を示す。

\* : 共分散分析

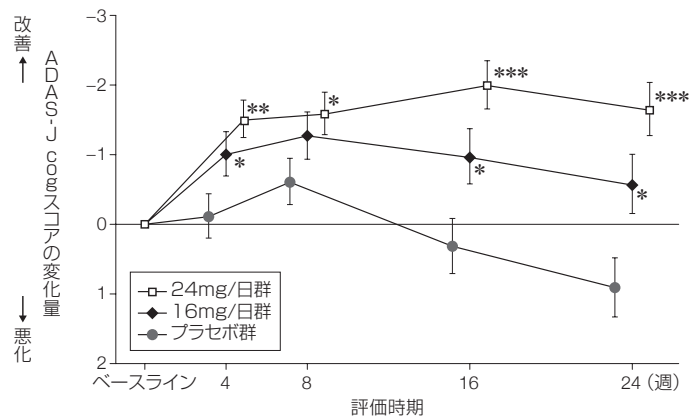
○最終評価時の CIBIC plus-J [FAS-LOCF]

投与群 (n)	大幅な 改善	中程度の 改善	若干の 改善	症状の 変化なし	若干の 悪化	中程度の 悪化	大幅な 悪化	評価 不能	p 値*
プラセボ群 (191)	0 (0%)	7 (3.7%)	36 (18.8%)	64 (33.5%)	62 (32.5%)	22 (11.5%)	0 (0%)	0	—
16mg/日群 (191)	0 (0%)	12 (6.3%)	39 (20.4%)	60 (31.4%)	64 (33.5%)	16 (8.4%)	0 (0%)	0	p=0.3287
24mg/日群 (192)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	32 (16.7%)	73 (38.0%)	61 (31.8%)	20 (10.4%)	1 (0.5%)	0	p=0.8757

\* : Wilcoxon 順位和検定

副次的評価項目

○ ADAS-J cog の経時推移 [FAS-LOCF]



\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.0001 : ベースライン値で調整した分散分析によるプラセボ群と各レミニール®群との群間比較(ただしエンドポイント以外は多重性を考慮していない)

投与群	ベースライン	4週	8週	16週	24週
24mg/日群 (n)	— (192)	-1.52 ± 0.27 (191)	-1.60 ± 0.30 (192)	-2.01 ± 0.35 (192)	-1.66 ± 0.39 (192)
16mg/日群 (n)	— (191)	-1.01 ± 0.32 (190)	-1.28 ± 0.35 (191)	-0.98 ± 0.39 (191)	-0.58 ± 0.42 (191)
プラセボ群 (n)	— (191)	-0.12 ± 0.32 (191)	-0.62 ± 0.34 (191)	0.31 ± 0.40 (191)	0.90 ± 0.43 (191)

平均値± S.E.

安全性	プラセボ群	16mg/日群	24mg/日群
	調査症例数	194	192
副作用発現例数(%)	72 (37.1)	107 (55.7)	104 (53.6)
主な副作用 (レミニール®投与群で3%以上発現)			
鼻咽頭炎	3 (1.5)	3 (1.6)	6 (3.1)
食欲不振	5 (2.6)	12 (6.3)	14 (7.2)
食欲減退	7 (3.6)	8 (4.2)	10 (5.2)
不眠症	3 (1.5)	7 (3.6)	0
頭痛	9 (4.6)	6 (3.1)	7 (3.6)
浮動性めまい	6 (3.1)	6 (3.1)	3 (1.5)
悪心	6 (3.1)	21 (10.9)	26 (13.4)
嘔吐	9 (4.6)	19 (9.9)	18 (9.3)
下痢	9 (4.6)	12 (6.3)	13 (6.7)
体重減少	3 (1.5)	5 (2.6)	6 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	7 (3.6)	5 (2.6)
転倒・転落	5 (2.6)	8 (4.2)	1 (0.5)
発現例数 (%)			

### ③海外検証試験 (海外データ: GAL-USA-10) <sup>12)</sup>

目的: 軽度～中等度アルツハイマー型認知症における有効性及び安全性の検討

試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者 838 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準により probable AD と診断された患者</li> <li>・ 観察期開始時の MMSE スコアが 10 点以上 22 点以下の患者</li> <li>・ 観察期開始時の ADAS-cog のスコアが 18 点以上の患者 など</li> </ul>
主な除外基準	アルツハイマー型認知症以外の認知症を呈する神経変性疾患を合併する患者など
方法	<p>プラセボ群、レミニール®16mg/日群、24mg/日群に無作為化割り付けし、いずれかを食事時に投与する。</p> <p>レミニール®群: いずれも8mg/日で投与を開始し、4週間後に16mg/日に増量する。16mg/日群は16mg/日を継続する。24mg/日群は16mg/日を4週間投与した後に24mg/日に増量する。</p>
期間	観察期 4 週間 (単盲検)、二重盲検期 21 週間
主要評価項目	ADAS-cog; 最終評価時における二重盲検期開始時からの変化量 CIBIC plus; 最終評価時における全般評価
副次的評価項目	ADAS-cog の経時推移、ADAS-cog のレスポンス解析、ADCS/ADL

結果

有効性

主要評価項目

○最終評価時の ADAS-cog [OC]

投与群	0 週からの変化量 平均値± S.E. (n)	最小二乗平均値の差 [95%CI]	p 値*
プラセボ群	1.8 ± 0.43 (225)	—	—
16mg/日群	-1.5 ± 0.40 (208)	-3.2 [-4.34 ~ -2.02]	p < 0.0001
24mg/日群	-1.8 ± 0.44 (211)	-3.5 [-4.69 ~ -2.38]	p < 0.0001

マイナス値は改善を示す。

\* : Fisher の LSD 法

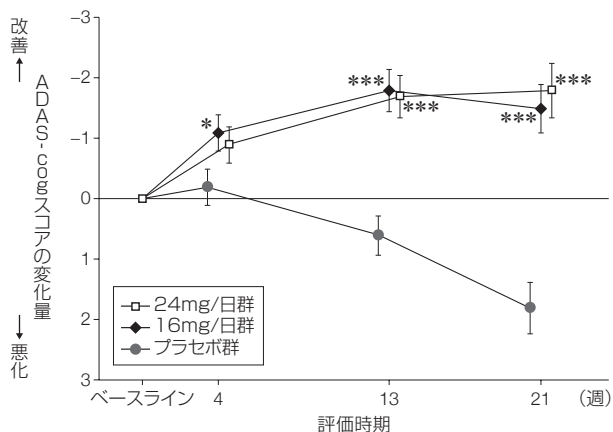
○最終評価時の CIBIC plus [OC]

投与群 (n)	大幅な 改善	中程度の 改善	若干の 改善	症状の 変化なし	若干の 悪化	中程度の 悪化	大幅な 悪化	評価 不能	p 値*
プラセボ群 (237)	1 (0.4%)	5 (2.1%)	19 (8.0%)	87 (36.7%)	85 (35.9%)	33 (13.9%)	7 (3.0%)	0	—
16mg/日群 (212)	0 (0%)	7 (3.3%)	38 (17.9%)	98 (46.2%)	51 (24.1%)	15 (7.1%)	3 (1.4%)	0	p < 0.001
24mg/日群 (212)	1 (0.5%)	9 (4.2%)	41 (19.3%)	85 (40.1%)	59 (27.8%)	16 (7.5%)	1 (0.5%)	0	p < 0.001

\* : Van Elteren 検定

副次的評価項目

○ ADAS-cog の経時推移 [OC]



\* : p ≤ 0.05, \*\*\* : p ≤ 0.001 : 分散分析モデルに基づきプラセボ群と各レミニール®群を群間比較(ステップダウン閉手順法)

投与群	ベースライン	4週	13週	21週
24mg/日群 (n)	— (262)	-0.9 ± 0.30 (252)	-1.7 ± 0.35 (229)	-1.8 ± 0.44 (211)
16mg/日群 (n)	— (266)	-1.1 ± 0.30 (253)	-1.8 ± 0.35 (231)	-1.5 ± 0.40 (208)
プラセボ群 (n)	— (269)	-0.2 ± 0.31 (254)	0.6 ± 0.33 (236)	1.8 ± 0.43 (225)

平均値 ± S.E.

安全性	プラセボ群	16mg/日群	24mg/日群
	調査症例数	286	279
有害事象発現例数(%)	207(72.4)	207(74.2)	219(80.2)
主な有害事象（レミニール®投与群で5%以上発現）			
食欲不振	9(3.1)	18(6.5)	24(8.8)
激越	27(9.4)	28(10.0)	22(8.1)
うつ病	16(5.6)	23(8.2)	22(8.1)
悪心	13(4.5)	37(13.3)	45(16.5)
嘔吐	4(1.4)	17(6.1)	27(9.9)
下痢	17(5.9)	34(12.2)	15(5.5)
消化不良	7(2.4)	13(4.7)	15(5.5)
損傷	12(4.2)	12(4.3)	16(5.9)
浮動性めまい	10(3.5)	15(5.4)	19(7.0)
頭痛	13(4.5)	19(6.8)	13(4.8)
尿路感染	19(6.6)	23(8.2)	22(8.1)
体重減少	4(1.4)	15(5.4)	13(4.8)
転倒・転落	14(4.9)	14(5.0)	12(4.4)
発現例数 (%)			

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験（GAL-JPN-4）<sup>6)</sup>

目的：軽度～中等度アルツハイマー型認知症における長期投与時の安全性及び有効性の検討

試験デザイン	非盲検、非対照、長期投与（48 週間）試験
対象	軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者 260 例
主な登録基準	GAL-JPN-3 試験（22 週）を完了した患者で、長期投与試験への参加を希望する患者 など
主な除外基準	服薬不遵守、同意撤回及びレミニール®との関連性が疑われる有害事象により GAL-JPN-3 試験を中止した患者 など
方法	漸増期：GAL-JPN-3 試験での用量に関わらず、すべての患者において第1週～第4週はレミニール®8mg/日を、その後第5週～第8週は16mg/日、第9週～第12週は24mg/日を食後に投与する。 ただし、9週目を開始する前に医師が24mg/日への増量ができないと判断した場合、レミニール®16mg/日を継続する。 固定用量期：漸増期の第9週～第12週に服薬した用量により決定する。（16mg/日投与患者はその用量を継続するか24mg/日に増量するかを選択し、24mg/日投与患者はその用量を継続するか16mg/日に減量するかを選択）
期間	漸増期 12 週間、固定用量期 36 週間
有効性評価項目	ADAS-J cog；最終評価時における GAL-JPN-3 試験の二重盲検開始時からの変化量 DAD

結果

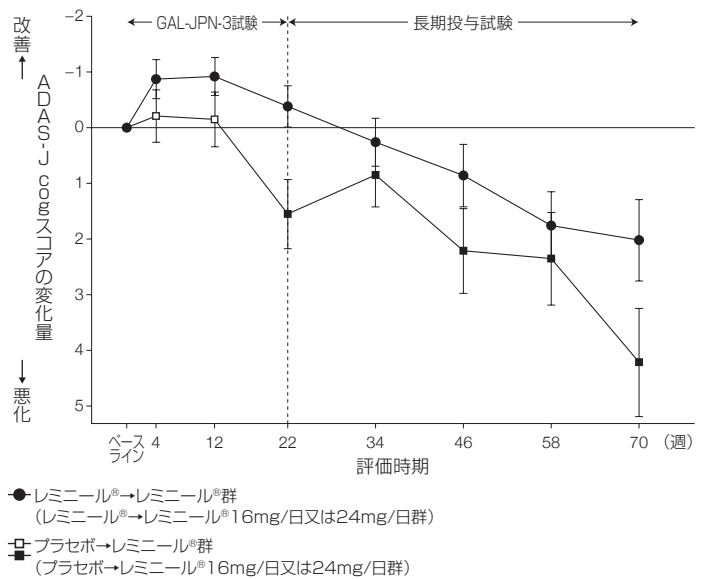
有効性

有効性評価項目

○最終評価時の ADAS-J cog [FAS-OC]

投与群 (GAL-JPN-3 試験→長期投与試験)	ベースラインからの変化量 平均値± S.E.
プラセボ→レミニール®群 (n=66)	4.21 ± 0.97
レミニール®→レミニール®群 (n=116)	2.02 ± 0.73

○ ADAS-J cog の経時推移 [FAS-OC]



投与群 (GAL-JPN-3 →長期投与試験)	ベース ライン	4週	12週	22週	34週	46週	58週	70週
レミニール® →レミニール®群 (n)	- (152)	-0.87 ±0.35 (151)	-0.92 ±0.34 (150)	-0.38 ±0.37 (150)	0.26 ±0.43 (145)	0.86 ±0.56 (136)	1.76 ±0.61 (129)	2.02 ±0.73 (116)
プラセボ →レミニール®群 (n)	- (97)	-0.21 ±0.47 (96)	-0.15 ±0.49 (96)	1.48 ±0.62 (97)	0.85 ±0.57 (93)	2.21 ±0.76 (78)	2.35 ±0.83 (72)	4.21 ±0.97 (66)

平均値± S.E.



結果	安全性			
		プラセボ →レミニール <sup>®</sup> 群	レミニール <sup>®</sup> →レミニール <sup>®</sup> 群	
		調査症例数	100	160
		副作用 発現例数(%)	65(65.0)	77(48.1)
		主な副作用(いずれかの投与群で3%以上発現)		
		貧血	3(3.0)	2(1.3)
		食欲不振	9(9.0)	10(6.3)
		食欲減退	5(5.0)	5(3.1)
		浮動性めまい	7(7.0)	10(6.3)
		頭痛	7(7.0)	4(2.5)
		悪心	16(16.0)	15(9.4)
		嘔吐	16(16.0)	15(9.4)
		下痢	4(4.0)	6(3.8)
		便秘	8(8.0)	3(1.9)
		腹痛	3(3.0)	2(1.3)
		胃不快感	4(4.0)	2(1.3)
		異常感	4(4.0)	0
		体重減少	8(8.0)	7(4.4)
		血圧上昇	3(3.0)	3(1.9)
		転倒	3(3.0)	2(1.3)
			発現例数 (%)	

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療の使用

##### 1) 使用成績調査・特定 使用成績調査（特別 調査）・製造販売後 臨床試験（市販後 臨床試験）

<使用成績調査>

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下の安全性及び有効性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症（AD）と診断され、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成23年5月～平成25年5月
目標症例数	1,900症例
観察期間	本剤投与開始日より 24 週間
実施施設数	368 施設
収集症例数	2,160 例
安全性解析対象症例数	2,123 例
有効性解析対象症例数 <sup>*1</sup>	1,566 例
備考	<sup>*1</sup> 有効性解析対象除外症例 557 例の内訳は、有効性評価未実施症例 458 例、有効性判定不能症例 71 例等であった。

結果	<p>&lt;安全性&gt;            安全性解析対象 2,123 例のうち、271 例に 369 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 12.8% (271/2,123 例) であった。主な副作用 (基本語別で 5 件以上) は、脱水 6 例 (0.3%)、食欲減退 40 例 (1.9%)、激越 11 例 (0.5%)、怒り 10 例 (0.5%)、不眠症 10 例 (0.5%)、落ち着きのなさ 7 例 (0.3%)、浮動性めまい 17 例 (0.8%)、頭痛 10 例 (0.5%)、傾眠 6 例 (0.3%)、下痢 12 例 (0.6%)、悪心 60 例 (2.8%)、嘔吐 27 例 (1.3%)、血中尿素増加 7 例 (0.3%) であった。[MedDRA/J version 21.1]</p> <p>&lt;有効性&gt;            有効性の評価項目である Clinical Global Impression-Improvement scale (CGI-I) については、調査担当医師により、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の 7 段階で評価され、投与前と比較して、最終評価時又は本剤投与終了・中止時点で、「著明改善」～「不変」と評価された症例を有効例とした。</p> <p>有効性評価 (CGI-I) と有効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時点</th> <th rowspan="2">解析症例数</th> <th rowspan="2">有効例数</th> <th colspan="4">有効例の内訳</th> <th rowspan="2">有効率</th> </tr> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始 24 週後</td> <td>1,282</td> <td>1,226</td> <td>75</td> <td>255</td> <td>522</td> <td>376</td> <td>95.6%</td> </tr> <tr> <td>最終評価</td> <td>1,566</td> <td>1,471</td> <td>78</td> <td>272</td> <td>589</td> <td>532</td> <td>93.9%</td> </tr> </tbody> </table>							評価時点	解析症例数	有効例数	有効例の内訳				有効率	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	投与開始 24 週後	1,282	1,226	75	255	522	376	95.6%	最終評価	1,566	1,471	78	272	589	532	93.9%
	評価時点	解析症例数	有効例数	有効例の内訳							有効率																								
著明改善				中等度改善	軽度改善	不変																													
投与開始 24 週後	1,282	1,226	75	255	522	376	95.6%																												
最終評価	1,566	1,471	78	272	589	532	93.9%																												

<特定使用成績調査>

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期における使用実態下の安全性及び有効性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	軽度及び中等度の AD と診断され、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成23年4月～平成26年9月
目標症例数	600例
観察期間	本剤投与開始日より 72 週間
実施施設数	99 施設
収集症例数	661 例
安全性解析対象症例数	642 例
有効性解析対象症例数 <sup>*1</sup>	557 例
備考	<sup>*1</sup> 有効性解析対象除外症例 85 例の内訳は、有効性評価未実施症例 70 例、適応外症例 8 例等であった。
結果	<p>&lt;安全性&gt;            安全性解析対象 642 例のうち、150 例に 209 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 23.4% (150/642 例) であった。主な副作用 (基本語別で 3 件以上) は、食欲減退 22 例 (3.4%)、激越 6 例 (0.9%)、怒り 3 例 (0.5%)、妄想 4 例 (0.6%)、不眠症 6 例 (0.9%)、易刺激性 4 例 (0.6%)、落ち着きのなさ 5 例 (0.8%)、浮動性めまい 6 例 (0.9%)、頭痛 7 例 (1.1%)、精神運動亢進 3 例 (0.5%)、下痢 6 例 (0.9%)、悪心 34 例 (5.3%)、嘔吐 16 例 (2.5%)、歩行障害 3 例 (0.5%)、血圧上昇 3 例 (0.5%)、転倒 3 例 (0.5%) であった。[MedDRA/J version 21.1]</p> <p>安全性解析対象症例のうち、本剤投与後「4 週未満」、「4 週以上 12 週未満」、「12 週以上 24 週未満」及び「24 週以上 36 週未満」における副作用発現割合はそれぞれ 8.0% (51/637 例)、8.0% (47/588 例)、3.3% (17/508 例) 及び 3.8% (17/449 例) で、その後は 3%未満であった。</p>

結果	<p>&lt;有効性&gt;          有効性の評価項目である CGI-I については、調査担当医師により、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」の7段階で評価され、投与前と比較して、本剤投与後の各評価時、最終評価時又は本剤投与終了・中止時点で、「著明改善」～「不変」と評価された症例を有効例とした。本剤投与後及び最終評価での有効例の割合（有効率）は下表のとおりであり、72週時点においても約80%の症例で有効とされた。</p> <p>有効性評価（CGI-I）と有効率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時点</th> <th rowspan="2">解析症例数</th> <th rowspan="2">有効例数</th> <th colspan="4">有効例の内訳</th> <th rowspan="2">有効率</th> </tr> <tr> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始4週後</td> <td>458</td> <td>436</td> <td>18</td> <td>35</td> <td>137</td> <td>246</td> <td>95.2%</td> </tr> <tr> <td>投与開始12週後</td> <td>425</td> <td>402</td> <td>24</td> <td>57</td> <td>140</td> <td>181</td> <td>94.6%</td> </tr> <tr> <td>投与開始24週後</td> <td>267</td> <td>234</td> <td>11</td> <td>31</td> <td>83</td> <td>109</td> <td>87.6%</td> </tr> <tr> <td>投与開始36週後</td> <td>306</td> <td>254</td> <td>6</td> <td>31</td> <td>105</td> <td>112</td> <td>83.0%</td> </tr> <tr> <td>投与開始48週後</td> <td>195</td> <td>162</td> <td>5</td> <td>22</td> <td>57</td> <td>78</td> <td>83.1%</td> </tr> <tr> <td>投与開始60週後</td> <td>188</td> <td>155</td> <td>7</td> <td>19</td> <td>61</td> <td>68</td> <td>82.4%</td> </tr> <tr> <td>投与開始72週後</td> <td>269</td> <td>212</td> <td>6</td> <td>28</td> <td>88</td> <td>90</td> <td>78.8%</td> </tr> <tr> <td>最終評価</td> <td>557</td> <td>457</td> <td>15</td> <td>53</td> <td>164</td> <td>225</td> <td>82.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>また、本剤投与開始前及び投与後の各評価時点における Mini-Mental State Examination（MMSE）の検査値及び本剤投与開始前からの変化量は下表に示すとおりであり、MMSEの合計スコアの平均値は、長期にわたり概ね維持されていた。</p> <p>MMSEの経時的推移</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時期</th> <th rowspan="2">評価症例数</th> <th colspan="2">MMSE</th> </tr> <tr> <th>検査値</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>362</td> <td>19.1±4.9</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与開始4週後</td> <td>251</td> <td>20.1±4.8</td> <td>1.0±3.1</td> </tr> <tr> <td>投与開始12週後</td> <td>282</td> <td>20.3±5.1</td> <td>1.2±3.4</td> </tr> <tr> <td>投与開始24週後</td> <td>184</td> <td>19.8±5.4</td> <td>0.7±4.2</td> </tr> <tr> <td>投与開始36週後</td> <td>213</td> <td>19.2±5.4</td> <td>0.3±4.2</td> </tr> <tr> <td>投与開始48週後</td> <td>133</td> <td>19.4±5.3</td> <td>0.8±4.5</td> </tr> <tr> <td>投与開始60週後</td> <td>124</td> <td>19.3±5.2</td> <td>0.7±3.9</td> </tr> <tr> <td>投与開始72週後</td> <td>166</td> <td>18.2±5.6</td> <td>-0.5±4.4</td> </tr> <tr> <td>最終評価</td> <td>362</td> <td>19.3±5.5</td> <td>0.2±4.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>検査値及び変化量は平均値±標準偏差</p>							評価時点	解析症例数	有効例数	有効例の内訳				有効率	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	投与開始4週後	458	436	18	35	137	246	95.2%	投与開始12週後	425	402	24	57	140	181	94.6%	投与開始24週後	267	234	11	31	83	109	87.6%	投与開始36週後	306	254	6	31	105	112	83.0%	投与開始48週後	195	162	5	22	57	78	83.1%	投与開始60週後	188	155	7	19	61	68	82.4%	投与開始72週後	269	212	6	28	88	90	78.8%	最終評価	557	457	15	53	164	225	82.0%	評価時期	評価症例数	MMSE		検査値	変化量	投与開始前	362	19.1±4.9	—	投与開始4週後	251	20.1±4.8	1.0±3.1	投与開始12週後	282	20.3±5.1	1.2±3.4	投与開始24週後	184	19.8±5.4	0.7±4.2	投与開始36週後	213	19.2±5.4	0.3±4.2	投与開始48週後	133	19.4±5.3	0.8±4.5	投与開始60週後	124	19.3±5.2	0.7±3.9	投与開始72週後	166	18.2±5.6	-0.5±4.4	最終評価	362	19.3±5.5	0.2±4.2
	評価時点	解析症例数	有効例数	有効例の内訳							有効率																																																																																																																		
				著明改善	中等度改善	軽度改善	不変																																																																																																																						
	投与開始4週後	458	436	18	35	137	246	95.2%																																																																																																																					
	投与開始12週後	425	402	24	57	140	181	94.6%																																																																																																																					
	投与開始24週後	267	234	11	31	83	109	87.6%																																																																																																																					
	投与開始36週後	306	254	6	31	105	112	83.0%																																																																																																																					
	投与開始48週後	195	162	5	22	57	78	83.1%																																																																																																																					
	投与開始60週後	188	155	7	19	61	68	82.4%																																																																																																																					
	投与開始72週後	269	212	6	28	88	90	78.8%																																																																																																																					
最終評価	557	457	15	53	164	225	82.0%																																																																																																																						
評価時期	評価症例数	MMSE																																																																																																																											
		検査値	変化量																																																																																																																										
投与開始前	362	19.1±4.9	—																																																																																																																										
投与開始4週後	251	20.1±4.8	1.0±3.1																																																																																																																										
投与開始12週後	282	20.3±5.1	1.2±3.4																																																																																																																										
投与開始24週後	184	19.8±5.4	0.7±4.2																																																																																																																										
投与開始36週後	213	19.2±5.4	0.3±4.2																																																																																																																										
投与開始48週後	133	19.4±5.3	0.8±4.5																																																																																																																										
投与開始60週後	124	19.3±5.2	0.7±3.9																																																																																																																										
投与開始72週後	166	18.2±5.6	-0.5±4.4																																																																																																																										
最終評価	362	19.3±5.5	0.2±4.2																																																																																																																										

<製造販売後臨床試験>

ドネペジル治療で効果不十分であったADに対する本剤投与における有効性及び安全性の検討	
目的	ドネペジル治療で効果不十分であった、軽度から中等度のAD患者に対する本剤16mg/日から24mg/日の24週間投与時の有効性及び安全性をドネペジルからの切り替え例で検討すること。
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、単群試験
対象患者	軽度から中等度のAD
実施期間	平成23年9月～平成25年6月

用法・用量	<p>治療期に試験薬（ガランタミン口腔内崩壊錠）を1日2回朝夕（食後が望ましい）24週間経口投与する。</p> <p>試験薬を8mg/日（1回4mgを2回）から開始し、4週後に16mg/日（1回8mgを2回）に増量する。8週後以降は症状に応じて24mg/日（1回12mgを2回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量することとする。24mg/日に増量した被験者は、安全性や忍容性の問題で24mg/日投与が困難となった場合は、16mg/日への減量を可能とする。16mg/日に減量後増量する場合は、変更前の用量で4週間投与した後に増量することとする。</p> <p>維持用量としては16mg/日又は24mg/日の可変用量。</p>
観察期間	治療期（投与期間）24 週間、後観察期 1 週間
予定症例数	組入れ症例数として 125 例
評価項目	<p>有効性の主要評価項目： スクリーニング時から最終評価時の AD 評価尺度の認知機能評価下位尺度日本語版（Alzheimer's Disease Assessment Scale Japanese cognitive subscale、以下、「ADAS-J cog」）の変化量</p> <p>安全性の評価項目： 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重</p>
投与症例数	102 例
安全性解析対象症例数	102 例
有効性解析対象症例数	100 例（最大の解析対象集団：FAS）
結果	<p>&lt;安全性&gt;</p> <p>安全性解析対象 102 例の治療期における有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ 65.7%（67/102 例）及び 30.4%（31/102 例）であった。治療期において認められた主な副作用（基本語別で 2 件以上）は、膀胱炎 3 例（2.9%）、食欲減退 3 例（2.9%）、譫妄 2 例（2.0%）、心房細動 2 例（2.0%）、心室性期外収縮 2 例（2.0%）、腹部不快感 2 例（2.0%）、便秘 2 例（2.0%）、下痢 3 例（2.9%）、悪心 6 例（5.9%）、嘔吐 2 例（2.0%）、心窩部不快感 1 例（1.0%）であった。[MedDRA/J version 21.1]</p> <p>副作用の発現時期が本剤投与開始から「1～28 日」の副作用発現割合が 2.9%（3/102 例）、「29～56 日」が 13.4%（13/97 例）、「57～84 日」が 9.7%（9/93 例）、「85～112 日」が 6.5%（6/93 例）、「113～140 日」が 4.4%（4/91 例）、「141～168 日」が 2.2%（2/89 例）であり、投与開始用量である 8mg/日から 16mg/日又は 16mg/日から 24mg/日へ増量した又は増量可能となったタイミング（それぞれ「29～56 日」、「57～84 日」）で副作用発現割合が高い傾向にあったものの、本剤投与の時間経過とともに増加する傾向は認められなかった。また、臨床的に問題となるような臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重の変化は認められず、心電図パラメータの推移にも特記すべき変化は認められなかった。</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p>試験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン時及び試験薬投与後 1 点以上で ADAS-J cog の評価がある被験者の集団を FAS とし、FAS における ADAS-J cog の推移及びそのベースライン時からの変化量を下表に示した。ADAS-J cog を指標とした改善は、本剤投与 4 週後から認められ、治療期を通して 24 週後まで維持された。承認時までの国内臨床試験（第Ⅲ相試験 2 試験）に組み入れられた、24mg/日群の前治療薬ありの患者における ADAS-J cog のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差（例数））は、それぞれ <math>-1.2 \pm 3.6</math>（37 例）及び <math>-1.25 \pm 5.21</math>（121 例）であり、試験デザイン等が異なることから比較に限界はあるが、本試験においても、これらの国内臨床試験と同様に改善が認められた。</p>

結果	ADAS-J cog の経時的推移			
	評価時期	評価症例数	ADAS-J cog	
			スコア	変化量
	ベースライン	100	22.23±7.84	—
	投与開始4週後	100	20.47±8.57	-1.76±3.55
	投与開始8週後	95	20.44±8.92	-1.56±4.37
	投与開始16週後	92	20.13±8.70	-1.81±3.86
	投与開始24週後	88	20.07±8.84	-2.13±4.34

スコア及びその変化量は平均値±標準偏差

2) 承認条件として実施  
 予定の内容又は実施  
 した試験の概要

該当しない

# VI. 薬効薬理に関する項目

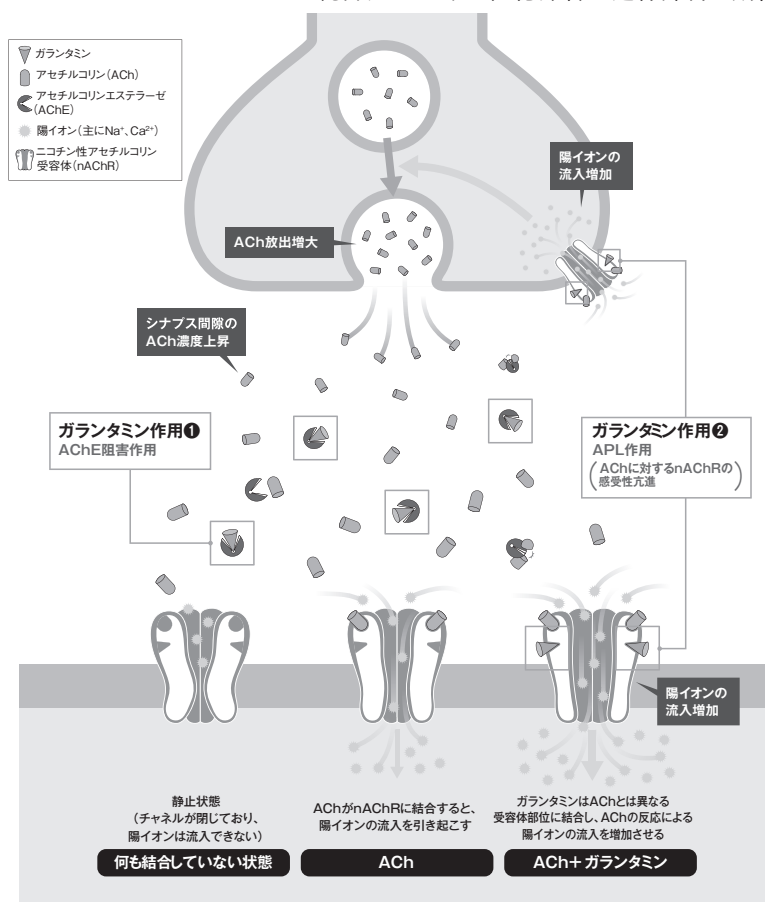
## 1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ドネペジル、リバスチグミン

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン機能の低下が認められ、それが記憶障害の原因と考えられている（コリン欠乏仮説）<sup>14, 15)</sup>。ガランタミンは、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）を競合的に阻害することで脳内アセチルコリン（ACh）濃度を上昇させ、かつニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）に対する APL 作用により脳内コリン機能を増強させることで、アルツハイマー型認知症における記憶障害の進行抑制が期待できる。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

##### ① コリンエステラーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

本剤は AChE を競合的に阻害し、ブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) と比較して AChE に対して選択性を示した。

##### ヒトコリンエステラーゼに対する阻害作用 (*in vitro*)

薬物	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L)		AChE に対する選択性 (BuChE/AChE)
	大脳皮質 AChE	血清 BuChE	
ガランタミン	5.0 ± 0.17	59.2 ± 1.7	11.8
ドネペジル	0.32 ± 0.13	12.8 ± 0.70	39.6
タクリン <sup>a)</sup>	0.45 ± 0.010	0.63 ± 0.0066	1.4
リバスチグミン	4.76 ± 0.11	0.24 ± 0.020	0.05

a) 国内未承認

平均値 ± S.E., n=3 ~ 5

②代謝物のコリンエステラーゼ阻害作用 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

本剤の代謝物であるエピガランタミン、ガランタミンの*N*-酸化体及びガランタミノンは、10 $\mu$ mol/LでもAChE及びBuChEに対して阻害作用を示さなかった。ノルガランタミン、*O*-脱メチル-ガランタミン及び*O*-脱メチル-ノルガランタミンの*K*<sub>i</sub>値はAChEに対してそれぞれ0.83 $\mu$ mol/L、0.19 $\mu$ mol/L及び0.53 $\mu$ mol/L、並びにBuChEに対してそれぞれ4.05 $\mu$ mol/L、4.60 $\mu$ mol/L及び2.11 $\mu$ mol/Lであった。ヒトに本剤を経口投与したとき、*O*-脱メチル-ガランタミン及び*O*-脱メチル-ノルガランタミンは血漿中に認められず、ノルガランタミンも反復経口投与時の数検体で定量可能であったのみで、これらの代謝物は薬効にほとんど寄与しないと考えられる。

ヒトコリンエステラーゼに対するガランタミン代謝物の阻害作用 (*in vitro*)

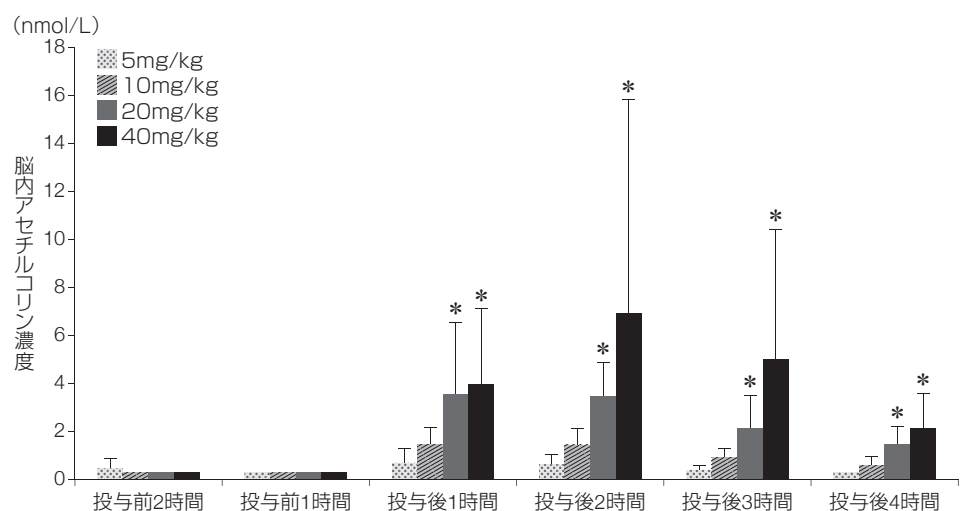
化合物	Ki 値 ( $\mu$ mol/L)	
	赤血球 AChE	血漿 BuChE
ガランタミン	0.84 $\pm$ 0.05	2.59 $\pm$ 0.32
ノルガランタミン	0.83 $\pm$ 0.07	4.05 $\pm$ 0.59
<i>O</i> -脱メチル-ガランタミン	0.19 $\pm$ 0.02	4.60 $\pm$ 0.61
<i>O</i> -脱メチル-ノルガランタミン	0.53 $\pm$ 0.11	2.11 $\pm$ 0.07

平均値 $\pm$ S.D. n=6

③脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (ラット)<sup>18)</sup>

ラットに本剤を5、10、20、40mg/kg 単回経口投与し、脳内微小透析法を用いて投与後4時間までの脳内ACh濃度を測定したところ、本剤の経口投与によって脳内ACh濃度は用量依存的に増加し、投与後1~2時間でピークに達した後、徐々に低下した。

ガランタミン単回経口投与時の脳内ACh濃度推移 (ラット)



平均値 $\pm$ S.D.、n=8

\* :  $p < 0.05$  (vs 5mg/kg 群) Dunnett 検定

④クロニジン誘発散瞳に対する作用（ラット）<sup>19)</sup>

アドレナリン  $\alpha_2$  受容体作動薬であるクロニジンにより誘発される散瞳は、ACh による副交感神経刺激によって瞳孔括約筋が収縮し抑制される。

ラットに本剤を 0.04 ~ 20 mg/kg の用量で皮下投与 1 時間後にクロニジン 0.16 mg/kg を静脈内投与し瞳孔径を測定した。本剤の皮下投与により、クロニジン誘発散瞳は用量依存的に抑制され、ED<sub>50</sub> 値は 1.0 mg/kg であった。

クロニジン誘発散瞳に対する各種 AChE 阻害薬の作用（ラット、皮下投与）

化合物	ED <sub>50</sub> (mg/kg, 95% CI)
ガランタミン	1.0 [0.62 ~ 1.6]
ドネペジル	1.5 [1.0 ~ 2.3]
タクリン <sup>a)</sup>	1.3 [0.99 ~ 1.8]
ネオスチグミン	0.049 [0.036 ~ 0.067]
フィゾスチグミン <sup>a)</sup>	0.29 [0.20 ~ 0.44]
リバスチグミン	0.34 [0.22 ~ 0.51]

a) 国内未承認

n=5

2) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対するアロステリック増強作用 (*in vitro*)

① nAChR を介した細胞内カルシウム動員に対する作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

nAChR に対するガランタミンの作用について細胞内カルシウム動員を指標に検討した。ヒト神経芽細胞 TR14 にニコチン 10  $\mu$ mol/L を作用させて、誘発される細胞内カルシウム動員について蛍光指示薬を用いた蛍光測定法で測定した。ガランタミンは 0.1 及び 0.3  $\mu$ mol/L で、ニコチンによる nAChR を介した細胞内カルシウム動員をそれぞれ 23% 及び 13% 増強させた。ガランタミンは 100  $\mu$ mol/L では nAChR に対しわずかな阻害作用を示したが、IC<sub>50</sub> 値は 100  $\mu$ mol/L を超える濃度であった。

ニコチン誘発による細胞内カルシウム動員に対する作用 (*in vitro*)

薬物	増強作用		阻害作用
	濃度 ( $\mu$ mol/L)	増加率 (%)	IC <sub>50</sub> 値 <sup>b)</sup> ( $\mu$ mol/L) (95% CI)
ガランタミン	0.03	—	>100
	0.1	23 ± 43	
	0.3	13 ± 41	
	1	—	
ドネペジル	0.03 ~ 1	—	8 (5 ~ 13)
タクリン <sup>a)</sup>	1	13 ± 29	35 (21 ~ 61)
フィゾスチグミン <sup>a)</sup>	0.03 ~ 1	—	47 (27 ~ 81)
リバスチグミン	0.03 ~ 1	—	>100

a) 国内未承認

b) 50%カルシウム動員を阻害する濃度

— : 作用なし、平均値 ± S.D.、n=3 ~ 7



② nAChR を介した膜電流に対する作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

nAChR に対するガラントミンの作用を、膜電流及び細胞活性を指標に検討した。

ヒト胎児腎細胞株 HEK293 に発現させたヒト  $\alpha 4\beta 2$  nAChR に、ガラントミン存在下又は非存在下で ACh を作用させ誘発される膜電流をホールセルパッチクランプ法で測定した。ガラントミン  $0.5\mu\text{mol/L}$  は、単独では nAChR を介した膜電流を惹起せず (Peak 4)、ACh が nAChR を介して誘発した膜電流を増強させた (Peak 2)。このことから、ガラントミンは nAChR の ACh 結合部位とは異なる部位 (アロステリック部位) にアロステリック活性化リガンド (APL) として結合し、ACh の nAChR 活性化を増強すると考えられた (アロステリック増強作用: APL 作用)。さらに、ACh 誘発膜電流に対するガラントミンの増強作用は、nAChR の  $\alpha$  サブユニットに結合するモノクローナル抗体 (FK1 抗体) によって阻害されたことから (Peak 3)、ガラントミンは nAChR の  $\alpha$  サブユニットに結合して APL 作用を発揮すると考えられた (図 1)。

また、ガラントミンは  $0.1 \sim 1\mu\text{mol/L}$  で、ACh ( $30\mu\text{mol/L}$ ) が nAChR を介し誘発した膜電流を増強させた (図 2)。

図 1: ACh 誘発 nAChR 電流に対するガラントミンの作用 (*in vitro*)

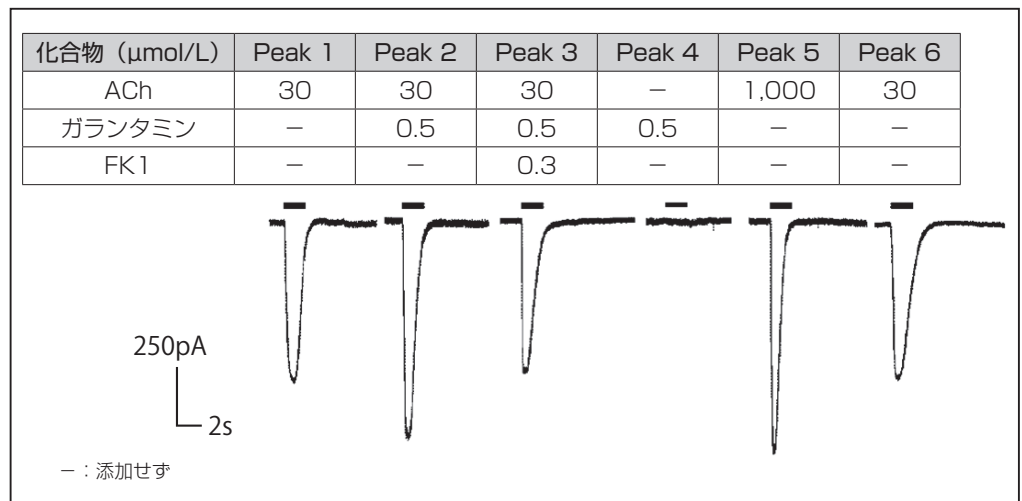
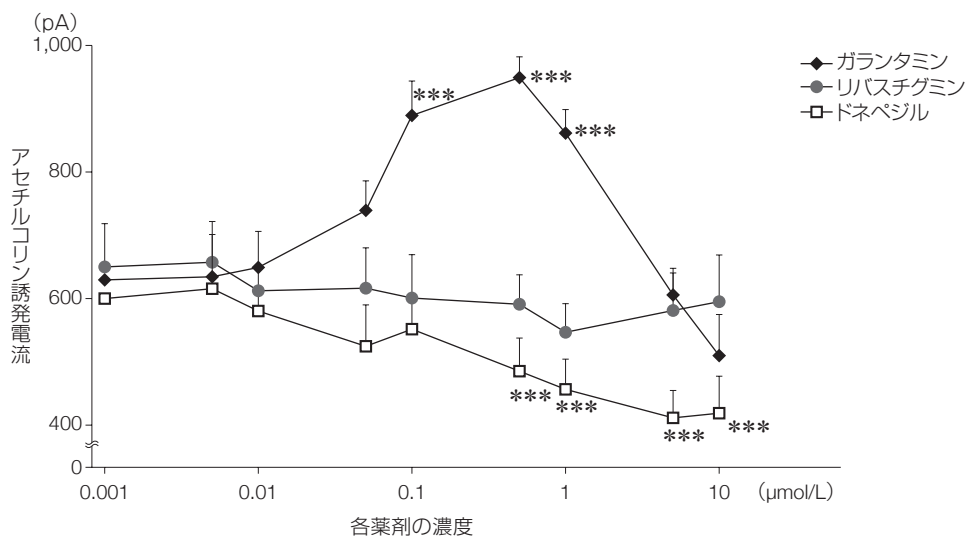


図 2 : ACh 誘発 nAChR 電流に対する各種 AChE 阻害薬の作用 (*in vitro*)



平均値 + S.D., n=9 ~ 21, \*\*\* :  $p < 0.001$  (vs ACh  $30\mu\text{mol/L}$  単独添加時の平均値) Student t 検定

3) 神経細胞保護作用  
(*in vitro*)<sup>22)</sup>

本剤は1 $\mu$ mol/L以上でアミロイド $\beta$  (A $\beta$ )によるヒト神経突起退縮に対して抑制作用を示した。

A $\beta$ による神経突起の退縮に対するガラントミンの作用

	溶媒群に対する神経突起の長さ (%)
A $\beta$ 100 $\mu$ mol/L	31 $\pm$ 8
A $\beta$ 100 $\mu$ mol/L + ガラントミン 1 $\mu$ mol/L	56 $\pm$ 12
A $\beta$ 100 $\mu$ mol/L + ガラントミン 10 $\mu$ mol/L	63 $\pm$ 13

平均値 $\pm$ S.D., n=6~7

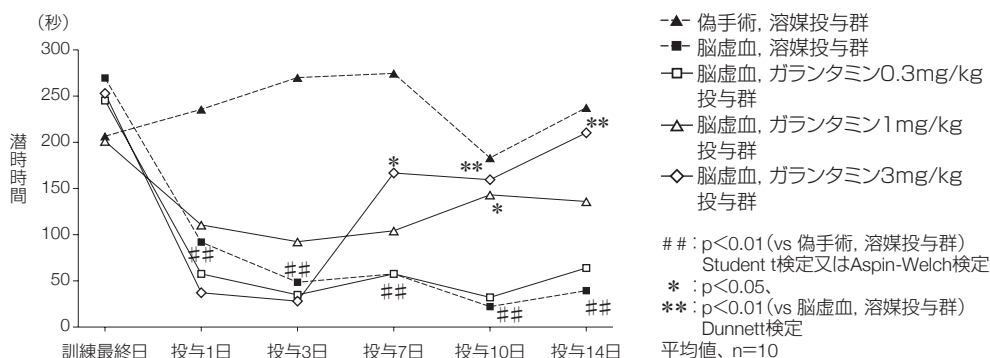
4) 記憶障害改善作用  
(スナネズミ)

①受動的回避学習試験<sup>23)</sup>

認知症モデルである一過性脳虚血スナネズミに本剤を14日間反復経口投与したところ、1及び3mg/kgで受動的回避学習記憶(明室から暗室に移動することで与えられる電気刺激に対する記憶)に対する改善作用を示した。

虚血手術:動物の両側の総頸動脈を露出させ、クリップで血流を5分間遮断し、脳虚血モデルを作製  
偽手術:頸動脈を露出させる手術のみ実施

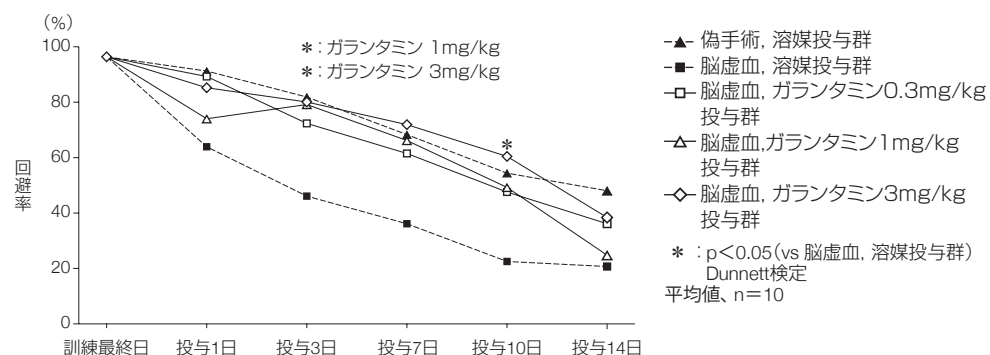
受動的回避学習に対する効果(一過性脳虚血スナネズミ)



②能動的回避学習試験<sup>24)</sup>

認知症モデルである一過性脳虚血スナネズミに本剤を14日間反復経口投与したところ、1及び3mg/kgで能動的回避学習記憶(条件刺激の後に与えられる電気刺激に対する記憶)に対する改善作用を示した。

能動的回避学習に対する効果(一過性脳虚血スナネズミ)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

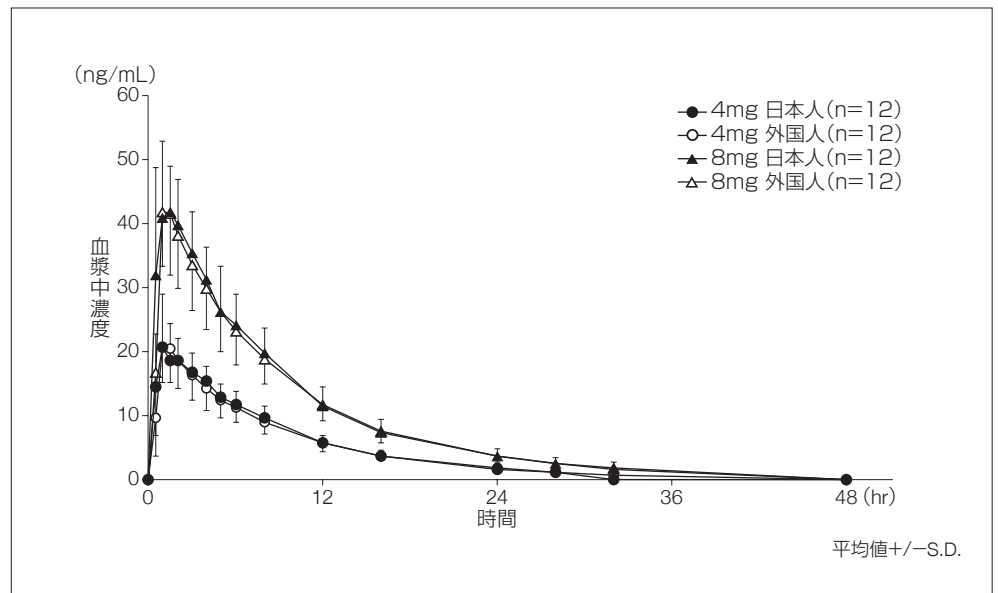
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
  - 1) 単回投与試験 (日本人を含む、海外データ)<sup>1)</sup>

該当資料なし

VII. -1. -(3)の項を参照のこと。

日本人健康成人及び外国人健康成人にレミニール<sup>®</sup>4mg及び8mg錠を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は、日本人と外国人で類似していた。本剤の吸収は速やかで、日本人健康成人では投与後1.0～1.5時間にC<sub>max</sub>に達し、その後8.0～9.4時間のt<sub>1/2</sub>で血漿から消失した。

単回投与時の血漿中未変化体濃度推移 (日本人健康成人及び外国人健康成人)



単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (日本人健康成人及び外国人健康成人) [平均値±S.D., n=12]

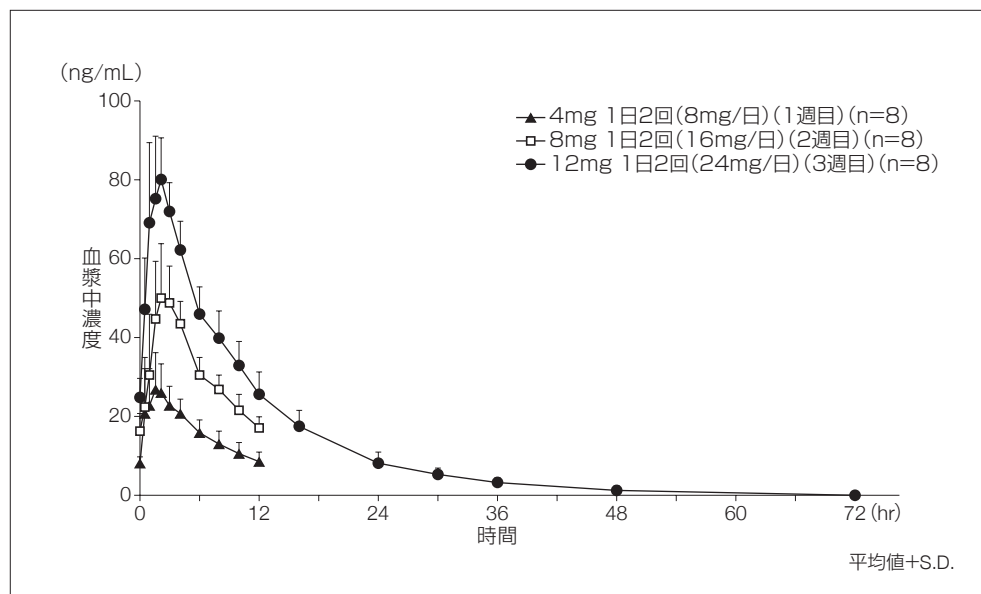
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)
日本人	4mg	23.0 ± 5.1	1.5 (0.5~3.0)	205 ± 27.6	8.0 ± 3.3	2.99 ± 1.55
	8mg	47.3 ± 8.3	1.0 (0.5~2.0)	431 ± 74.4	9.4 ± 7.0	3.23 ± 2.24
外国人	4mg	21.6 ± 5.4	1.0 (1.0~1.5)	201 ± 38.3	7.6 ± 1.2	2.46 ± 0.63
	8mg	44.0 ± 8.4	1.0 (1.0~1.5)	406 ± 76.7	7.2 ± 0.8	2.42 ± 0.46

t<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)  
CL<sub>R</sub> : 腎クリアランス

## 2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

健康成人にレミニール<sup>®</sup>4mg、8mg 及び 12mg 錠を 1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したときの各用量における投与4、6及び7日目投与前の血漿中未変化体濃度が類似していたことより、いずれの用量においても投与開始4日目までに定常状態に達していたことが示された。定常状態における  $t_{max}$  に用量による違いはなく、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{\tau,ss}$  は用量に比例して増加した。最終投与時 (12mg) の  $t_{1/2}$  と単回投与時の  $t_{1/2}$  に大きな差異はなかった。

### 反復投与時 (投与7日目:定常状態時) の血漿中未変化体濃度推移



### 反復投与時 (投与7日目:定常状態時) の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., n=8]

		$t_{max}$ (hr)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1 週目	1回4mg 1日2回投与	1.3 (0.5~4.0)	8.20 ± 1.57	33.8 ± 9.0	197 ± 38.9	—
2 週目	1回8mg 1日2回投与	2.0 (1.5~4.0)	16.4 ± 4.3	54.0 ± 11.1	380 ± 63.6	—
3 週目	1回12mg 1日2回投与	2.0 (1.0~3.0)	25.0 ± 4.7	81.9 ± 13.0	589 ± 88.9	10.7 ± 7.2

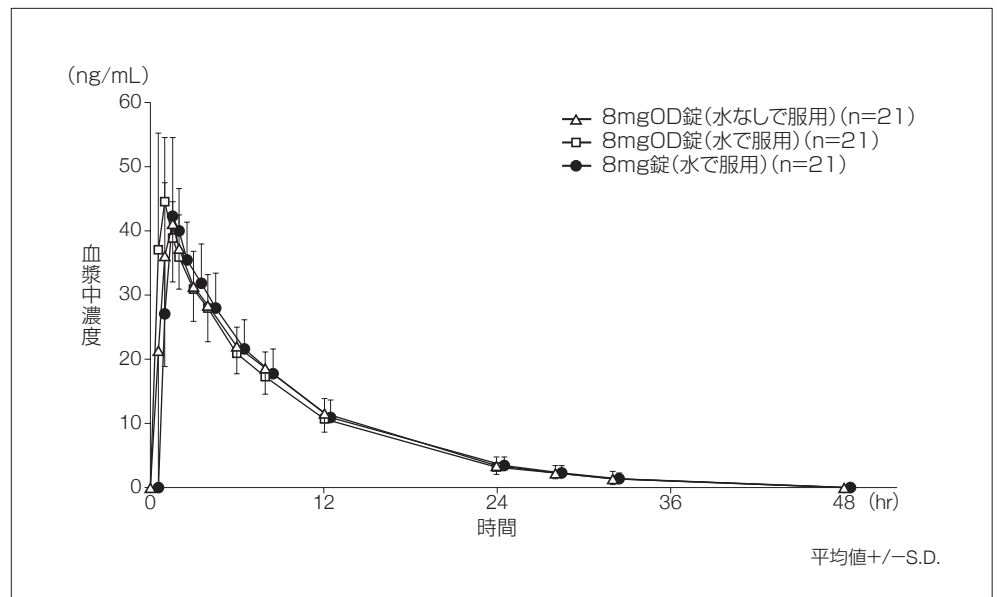
$t_{max}$ : 中央値 (範囲)  
 $C_{min,ss}$ : 定常状態における最低血漿中濃度  
 $C_{max,ss}$ : 定常状態における最高血漿中濃度  
 $AUC_{\tau,ss}$ : 定常状態における投与間隔内の AUC  
 —: 算出不能

### 3) 生物学的同等性試験

#### ① OD錠<sup>8)</sup>

健康成人にレミニール<sup>®</sup>8mgOD錠(水なしで服用)、8mgOD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間で $C_{max}$ に達し、6.7～6.9時間の $t_{1/2}$ で低下した。また、製剤間の最小二乗平均値の比の90%CIは、錠とOD錠(水なし)では $C_{max}$ :0.93～1.08、 $AUC$ :0.98～1.05であり、錠とOD錠(水あり)では $C_{max}$ :0.98～1.14、 $AUC$ :0.97～1.03であり、OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、錠(水で服用)と生物学的に同等であった。

#### 単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



#### 単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., n=21]

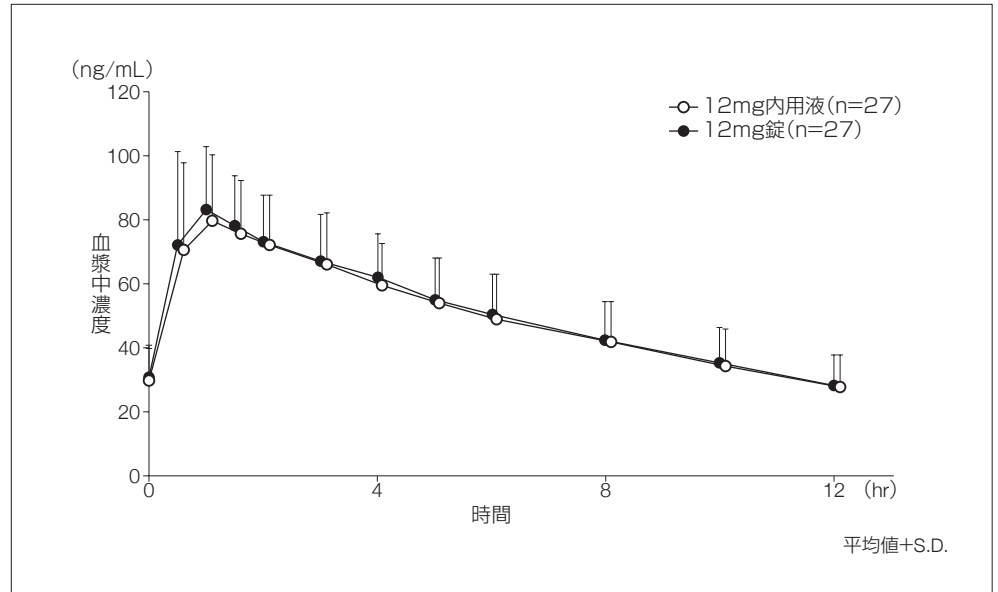
用量・剤形	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
8mgOD錠 (水なしで服用)	47.8 ± 8.38	1.0 (0.5～2.0)	399 ± 82.3	6.8 ± 1.2
8mgOD錠 (水で服用)	50.6 ± 8.93	1.0 (0.5～2.0)	396 ± 91.7	6.9 ± 1.2
8mg錠 (水で服用)	48.0 ± 9.98	1.0 (0.5～3.0)	393 ± 80.7	6.7 ± 1.2

$t_{max}$ : 中央値 (範囲)

②内用液（海外データ）<sup>9)</sup>

健康成人にレミニール<sup>®</sup>4mg及び8mg錠を1日2回7日間反復経口投与（漸増法）したのち、12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態における血漿中未変化体の $t_{max}$ に剤形による違いはなく、また、製剤間の最小二乗平均値の比の90% CIは $C_{max}$ ：0.91～1.05、 $AUC_{\tau}$ ：0.91～1.03であり、内用液と錠とは生物学的に同等であった。

反復投与時（投与7日目：定常状態時）の血漿中未変化体濃度推移



反復投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., n=27]

用量・剤形	$t_{max}$ (hr)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·hr/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)
12mg 内用液	1.0 (0.5～2.0)	29.8 ± 10.2	87.6 ± 20.5	606 ± 156	50.5 ± 13.0
12mg 錠	1.0 (0.5～3.0)	30.7 ± 10.3	89.4 ± 18.3	623 ± 147	51.9 ± 12.2

$t_{max}$ ：中央値（範囲）

$C_{min,ss}$ ：定常状態における最低血漿中濃度

$C_{max,ss}$ ：定常状態における最高血漿中濃度

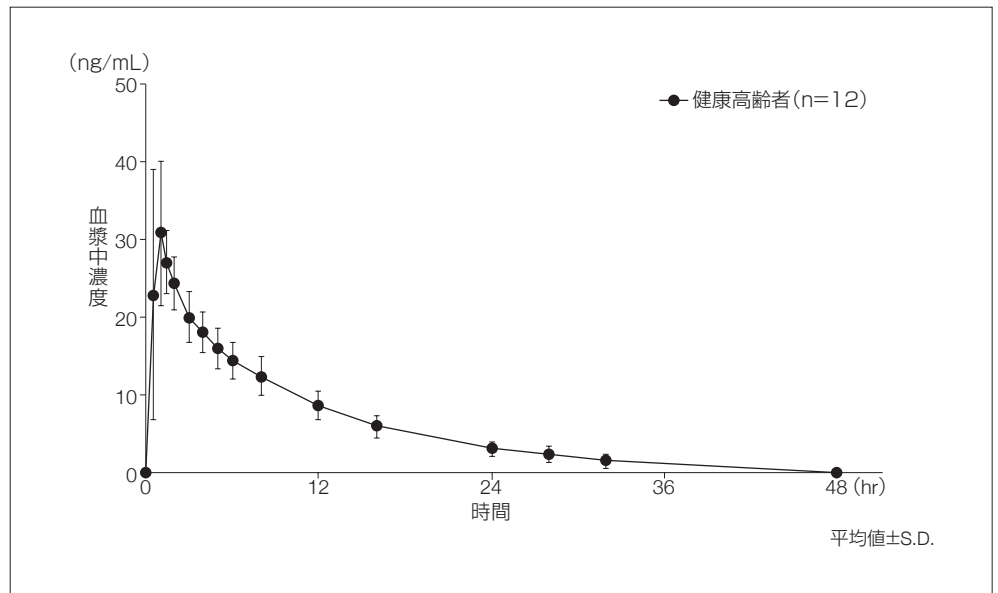
$AUC_{\tau,ss}$ ：定常状態における投与間隔内のAUC

$C_{avg,ss}$ ：定常状態における平均血漿中濃度

#### 4) 高齢者における薬物動態<sup>3)</sup>

健康高齢者（平均 71.9 歳）にレミニール<sup>®</sup>4mg 錠を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後 1.0 時間で  $C_{max}$  に達し、8.7 時間の  $t_{1/2}$  で低下した。なお、 $C_{max}$  ( $34.4 \pm 7.8\text{ng/mL}$ ) 及び  $AUC_{\infty}$  ( $296 \pm 50.5\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ ) は、健康成人と比較して高値であった。

健康高齢者における単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



健康高齢者における単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
[平均値 ± S.D., n = 12]

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL_R$ (L/hr)
健康高齢者	$34.4 \pm 7.8$	1.0 (0.5 ~ 2.0)	$296 \pm 50.5$	$8.7 \pm 2.0$	$3.25 \pm 0.62$

$t_{max}$  : 中央値 (範囲)

5) 肝機能障害患者における薬物動態 (海外データ)<sup>10)</sup>

正常肝機能被験者、軽度及び中等度肝機能障害患者<sup>\*</sup>にレミニール<sup>®</sup>4mg錠を単回経口投与したところ、軽度肝機能障害患者と正常肝機能被験者の薬物動態パラメータに差は認められなかった。中等度肝機能障害患者では、正常肝機能被験者と比べ、CL/Fの低下(約23%)、 $t_{1/2}$ の延長(約30%)及び $AUC_{\infty}$ の増加(約33%)が認められた。

また、本試験では1例の重度肝機能障害患者<sup>\*</sup>に4mg錠が投与された。重度肝機能障害患者における血漿中未変化体の $AUC_{\infty}$ は中等度肝機能障害患者と比べ高値を示し、 $t_{1/2}$ の延長も認められた。

<sup>\*</sup> Child-Pugh分類を肝機能の指標とした軽度(A:スコア5~6)、中等度(B:スコア7~9)及び重度(C:スコア10~15)の肝機能障害患者

正常肝機能被験者及び種々の程度の肝機能障害患者における単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

肝機能	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)
正常 (n=8)	22.3 ± 6.8	1.0(0.5~2.0)	208 ± 47	8.1 ± 1.5	334 ± 66
軽度障害 (n=8)	19.0 ± 5.0	1.7(0.5~3.0)	205 ± 40	8.2 ± 1.0	336 ± 63
中等度障害 (n=8)	22.8 ± 7.6	1.4(0.5~4.0)	277 ± 74 <sup>a)</sup>	10.5 ± 1.5 <sup>b)</sup>	258 ± 65 <sup>c)</sup>
重度障害 (n=1)	20.9	1.0	358	12.0	186

a)  $p = 0.051$  (vs 正常肝機能被験者) Dunnett 検定

b)  $p = 0.003$  (vs 正常肝機能被験者) Dunnett 検定

c)  $p = 0.061$  (vs 正常肝機能被験者) Dunnett 検定

$t_{max}$ : 中央値 (範囲)、CL/F: 見かけの全身クリアランス

6) 腎機能障害患者における薬物動態 (海外データ)<sup>11)</sup>

中等度及び重度の腎機能障害患者<sup>\*</sup>にレミニール<sup>®</sup>8mg錠を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比較して $AUC_{\infty}$ の増加、 $t_{1/2}$ の延長、 $CL_R$ の低下及び尿中排泄率の減少が認められた。なお、 $t_{max}$ 及び $C_{max}$ に差は認められなかった。

<sup>\*</sup> クレアチニンクリアランスを腎機能の指標とした正常腎機能被験者(70mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)、中等度(30~60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)及び重度(5~29mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の腎機能障害患者

正常腎機能被験者、中等度及び重度腎機能障害患者における単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

腎機能	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL_R$ (mL/min)
正常 (n=8)	38.7 ± 8.1	2.0(1.0~4.0)	419 ± 94	7.7 ± 1.7	71.8 ± 21.5
中等度障害 (n=8)	42.0 ± 8.5	1.5(0.5~2.1)	577 ± 212	10.5 ± 4.1	39.7 ± 18.0 <sup>**</sup>
重度障害 (n=9)	43.0 ± 11.6	2.1(0.5~5.0)	698 ± 247 <sup>**</sup>	11.9 ± 2.6 <sup>**</sup>	19.9 ± 5.5 <sup>***</sup>

<sup>\*\*</sup>:  $p < 0.01$ 、<sup>\*\*\*</sup>:  $p < 0.001$  (vs 正常腎機能被験者) ANOVA 検定

$t_{max}$ : 中央値 (範囲)



#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響<sup>7)</sup>

健康成人男性にレミニール<sup>®</sup>4mg錠を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与では血漿中未変化体の $t_{max}$ にわずかな遅れがみられたが、 $C_{max}$ 及びAUCに差は認められなかったことから食事の影響はないと考えられた。

空腹時又は食後単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
[平均値±S.D., n=14]

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時投与	23.5 ± 4.08	1.00 (0.50 ~ 2.00)	202 ± 43.6	7.4 ± 1.8
食後投与	21.8 ± 3.27	1.50 (0.50 ~ 4.00)	203 ± 37.0	7.4 ± 1.3
食後投与 / 空腹 時投与比 (%) <sup>a)</sup> (90% CI)	93 (86 ~ 101)	64 (19 ~ 110) <sup>b)</sup>	101 (97 ~ 105)	102 (95 ~ 108)

a) 最小二乗平均値の比、b)  $t_{max}$  は差 (食後投与 - 空腹時投与) と 90% CI  
 $t_{max}$  : 中央値 (範囲)

##### 2) 併用薬の影響

健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験より以下の結果が得られた。

##### ①本剤が受ける影響を検討した報告 (海外データ)

薬剤	結果
シメチジン <sup>25)</sup>	シメチジン 800mg を 3 日間経口投与し、その 2 日目に本剤 4mg を単回投与したときの本剤の $C_{max}$ 及び $t_{max}$ は、非併用時とほぼ同様の値を示したが、 $AUC_{\infty}$ は非併用時に比べ 16% 増加 [投与群間の幾何平均値の比 (シメチジン併用 / 非併用)] し、90% CI は 80 ~ 125% の上限をわずかに逸脱した。
ラニチジン <sup>25)</sup>	ラニチジン 300mg を 3 日間経口投与し、その 2 日目に本剤 4mg を単回投与したとき、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
ケトコナゾール <sup>26)</sup>	本剤 4mg を 1 ~ 7 日目に 1 日 2 回 (8mg/日) 反復経口投与後 8 日目に 1 回投与し、その 6 ~ 9 日目にケトコナゾール 200mg 又はプラセボを 1 日 2 回反復経口投与した。ケトコナゾール併用投与により、定常状態時の本剤の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 17% 及び 31% 増加 [投与群間の幾何平均値の比 (ケトコナゾール併用 / 非併用)] し、 $t_{1/2}$ は若干延長した。本剤の尿中排泄率はケトコナゾール併用投与の影響を受けず、ケトコナゾール併用投与及び非併用とも投与量の約 26% であった。
リスベリドン <sup>27)</sup>	本剤 4、8 及び 12mg を 1 日 2 回 1 週間ごとの漸増法 (1 週間ごとに 8mg/日ずつ増量) にて 28 日目まで反復経口投与し、その 22 ~ 28 日目にリスベリドンを 0.5mg 1 日 2 回併用投与した。本剤の薬物動態に対し、リスベリドン併用投与による影響は認められなかった。

②本剤が他剤に及ぼす影響を検討した報告（海外データ）

薬剤	結果
ワルファリン <sup>28)</sup>	本剤 12mg を 1 日 2 回 (24mg/日) 反復経口投与し、投与 5 日目にワルファリン 25mg を単回投与したところ、ワルファリンの薬物動態、プロトロンビン時間及び血漿蛋白結合率に、本剤併用投与による影響は認められなかった。
ジゴキシン <sup>29)</sup>	本剤 12mg を 1 日 2 回 (24mg/日) とジゴキシン 0.375mg を 1 日 1 回反復投与したところ、ジゴキシンの薬物動態に、本剤併用投与による影響は認められなかった。
パロキセチン <sup>30)</sup>	パロキセチンは 1～3 日目に 10mg 1 日 2 回、4～28 日目に 20mg 1 日 1 回反復経口投与した。その 8 日目から本剤 4、8 及び 12mg を 1 日 2 回、1 週間ごとの漸増法 (1 週間ごとに 8mg/日ずつ増量) にて 32 日目まで併用投与した。本剤併用投与時の血漿中パロキセチン濃度は、非併用時と比較して若干高く推移した。本剤 8mg 及び 12mg 1 日 2 回の併用投与により、パロキセチンの C <sub>max,ss</sub> はそれぞれ 6% 及び 23%、AUC <sub>r,ss</sub> はそれぞれ 10% 及び 16% 増加 [投与群間の幾何平均値の比 (本剤併用 / 非併用)] した。
リスペリドン <sup>27)</sup>	本剤 4、8 及び 12mg を 1 日 2 回 1 週間ごとの漸増法 (1 週間ごとに 8mg/日ずつ増量) にて 28 日目まで反復経口投与し、その 22～28 日目にリスペリドンを 0.5mg 1 日 2 回併用投与した。本剤併用投与時のリスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの AUC <sub>r,ss</sub> は、非併用時と比べ、それぞれ約 10% 増加及び約 10% 減少した。しかしながら、活性成分 (未変化体リスペリドンと活性代謝物 9-OH-リスペリドンの合算値) の AUC <sub>r,ss</sub> に本剤併用投与による影響はみられなかった。

C<sub>max,ss</sub> : 定常状態における最高血漿中濃度、AUC<sub>r,ss</sub> : 定常状態における投与間隔内の AUC

添付文書において「併用注意」に該当する薬剤については「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 (国内・海外データ)<sup>31,32)</sup>

日本人及び外国人の健康被験者並びにアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験 5 試験に基づいた母集団における薬物動態解析の結果<sup>31)</sup>、血漿中薬物動態は 2-コンパートメントモデルで説明することが可能であり、クレアチニンクリアランスが腎クリアランスに対し、体重及び年齢が代謝クリアランスに対し、影響因子となることが示唆された。

<海外データ><sup>32)</sup>

健康被験者及びアルツハイマー型認知症患者、計 1,089 例を対象とした臨床試験 15 試験で測定された血漿中濃度に基づいた母集団薬物動態解析の結果、血漿中薬物動態は 2-コンパートメントモデルで説明することが可能であり、クレアチニンクリアランス、体重、年齢及び肝機能障害の程度がクリアランスに対し、除脂肪体重及び年齢が分布容積に対し、影響因子となることが示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

「Ⅶ. -1.- (6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因」の項を参照のこと。

(2) 吸収速度定数 (海外データ)<sup>31)</sup>

日本人及び外国人の健康被験者並びにアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験 5 試験に基づいた母集団における一次吸収速度定数 (K<sub>a</sub>) の推定値は 1.86 h<sup>-1</sup> (個体間変動 81.2%、時期間変動 111%) であった。

(3) バイオアベイラビリティ (海外データ)<sup>33)</sup>

健康成人男性 12 例に本剤 8mg (0.5mg/mL内用液) を空腹時に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 88.5% であった。

- (4) 消失速度定数 該当資料なし
- (5) クリアランス (海外データ)<sup>33)</sup> 健康成人男性 12 例に本剤 8mg を静脈内投与したときの全身クリアランス (CL) は  $297 \pm 70\text{mL}/\text{min}$  であった。
- (6) 分布容積 (海外データ)<sup>33)</sup> 健康成人男性 12 例に本剤 8mg を静脈内投与したときの中央コンパートメントの分布容積 (Vc) は  $57.4 \pm 17.3\text{L}$ 、定常状態におけるみかけの分布容積 ( $V_{d_{ss}}$ ) は  $175 \pm 23\text{L}$ 、消失相におけるみかけの分布容積 ( $V_{d_{area}}$ ) は  $182 \pm 23\text{L}$  であった。
- (7) 血漿蛋白結合率 (in vitro、海外データ)<sup>34)</sup> 健康成人男性 5 例から採取した血漿を用い、平衡透析法で測定した血漿蛋白結合率は 17.8% であった。

### 3. 吸収

- (1) 吸収部位 消化管
- (2) 吸収率<sup>35)</sup> 健康成人男性に  $^3\text{H}$ - ガランタミン 4 mg を単回経口投与したときの、尿中に排泄された放射能の割合から、ガランタミンの吸収率は 93.4% 以上と推定された。
- (3) 腸肝循環 該当資料なし

### 4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性<sup>36)</sup> 該当資料なし
- <参考：ラット、イヌ>
- 雌雄 Wistar ラットにガランタミンを 4 及び 24 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、未変化体の脳 / 血漿中濃度比は、性別及び用量に関わらず同様の値を示した。また、雌雄ビーグル犬にガランタミンを 0.8 及び 8 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、未変化体及びノルガランタミンの脳 / 血漿中濃度比は性別に関わらず、それぞれ 3.7 及び 4.8 であった。

雌雄 Wistar ラットにガランタミン 4 及び 24 mg/kg/日を反復経口投与したときの 28 日目における投与約 2 時間後の未変化体の血漿中濃度並びに未変化体及びノルガランタミンの脳内濃度 [平均値, n=2]

用量 (mg/kg/日)	定量物質	性	血漿中濃度 (µg/mL)	脳内濃度 (µg/g)	脳 / 血漿中濃度比 <sup>a)</sup>
4	未変化体	雄	0.0950	0.173	1.82
		雌	0.165	0.261	1.58
	NOR	雄	NM	0.0174	NE
		雌	NM	0.0138	NE
24	未変化体	雄	0.883	1.428	1.62
		雌	1.258	2.075	1.65
	NOR	雄	NM	0.125	NE
		雌	NM	0.104	NE

NE : 推定せず, NM : 測定せず, NOR : ノルガランタミン, a) 脳 / 血漿中濃度比は平均濃度から推定

雌雄ビーグル犬にガラントミン 0.8及び 8mg/kg/日を反復経口投与したときの 28日目に  
 における投与約 24時間後の未変化体及びノルガラントミンの血漿中濃度並びに脳内濃度  
 [平均値, n=2]

用量 (mg/kg/日)	定量物質	血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	脳内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	脳 / 血漿中濃度比
0.8	未変化体	BQL	0.0028	NE
	NOR	BQL	0.0096	NE
8	未変化体	0.0064	0.0235	3.7 <sup>b)</sup>
	NOR	0.0167	0.0758	4.8

BQL : 定量下限未満 (< 0.002  $\mu\text{g/mL}$ )、NE : 推定せず、NOR : ノルガラントミン、  
 b) n=1

(2) 血液-胎盤関門  
 通過性<sup>37)</sup>

該当資料なし

<参考: ラット>

妊娠 18 日の雌性 Wistar ラットに <sup>3</sup>H- ガラントミンを 2.5 mg/kg の用量で単回経口投与  
 したとき、胎児は母体血液と同様の放射能濃度推移を示したことから、ガラントミン由来  
 化合物は胎児に移行するものの、胎児に蓄積する可能性は低いことが示された。

妊娠ラットに 2.5 mg/kg の <sup>3</sup>H- ガラントミンを単回経口投与したときの不揮発性放射能の  
 組織内濃度 (n=1/ 時点)

組織	組織内濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )			
	0.5 hr	2 hr	8 hr	24 hr
母体血液	0.948	0.534	0.242	0.0153
乳腺	1.18	0.777	0.271	0.0701
膾	1.22	2.52	0.297	0.0413
子宮	NS	1.50	0.464	0.0334
卵巣	NS	NS	0.286	0.0227
胎盤	1.46	1.20	0.462	0.0312
羊水	NS	0.276	0.180	0.0107
胚膜	2.02	1.55	0.919	0.0718
胎児	0.659	0.567	0.240	0.0159

NS : 採取せず

(3) 乳汁への移行性<sup>37)</sup>

該当資料なし

<参考: ラット>

乳腺への移行が認められている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への  
 移行性<sup>38)</sup>

該当資料なし

<参考: ラット>

雌雄 Wistar ラットに <sup>3</sup>H- ガラントミンを 2.5mg/kg の用量で単回経口投与したとき、放射能  
 及び未変化体の組織内分布パターンに顕著な性差は認められず、最高濃度は大部分の組織で  
 投与後 1 時間以内に得られた。また、放射能は広範に分布し、特に肝臓及び腎臓で高い濃度  
 推移を示したが、検討したすべての組織において投与 96 時間後には約 0.02 $\mu\text{g eq/g}$  以下  
 又は検出下限未満に減少した。

雄性 Wistar ラットに 2.5mg/kg の <sup>3</sup>H- ガランタミンを単回経口投与したときの未変化体  
組織内濃度 [平均値<sup>a)</sup>, n=3/ 時点]

\* 括弧内は未変化体 / 不揮発性放射能濃度比

組織	組織内濃度 (μg/mL 又は g)						
	0.33 hr	1 hr	3 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr
血漿	0.211 (0.51)	0.139 (0.35)	0.0477 (0.25)	0.0337 (0.25)	BQL	BQL	BQL
脳	0.348 (0.95)	0.234 (0.87)	0.072 (0.76)	0.051 (0.71)	BQL	BQL	BQL
唾液腺	1.86 (0.79)	1.04 (0.65)	0.529 (0.65)	0.440 (0.67)	BQL	BQL	BQL
肝臓	0.521 (0.10)	0.274 (0.06)	0.136 (0.07)	0.108 (0.08)	BQL	BQL	BQL
腎臓	2.49 (0.78)	1.84 (0.61)	0.728 (0.52)	0.508 (0.54)	0.016 (0.32)	BQL	BQL
副腎	1.15 (0.73)	1.05 (0.69)	0.308 (0.64)	0.245 (0.65)	BQL	BQL	BQL
精巣	0.255 (0.83)	0.452 (0.80)	0.202 (0.63)	0.122 (0.57)	BQL	BQL	BQL
筋肉	0.375 (0.77)	0.308 (0.64)	0.103 (0.58)	0.072 (0.60)	BQL	BQL	BQL

BQL : 定量下限未満 (血漿 : <0.002μg/mL、唾液腺 : <0.02μg/g、副腎 : <0.2μg/g、他組織 : <0.01μg/g)  
a) 組織はプールして測定

雌性 Wistar ラットに 2.5mg/kg の <sup>3</sup>H- ガランタミンを単回経口投与したときの未変化体  
の組織内濃度 [平均値<sup>a)</sup>, n=3/ 時点]

\* 括弧内は未変化体 / 不揮発性放射能濃度比

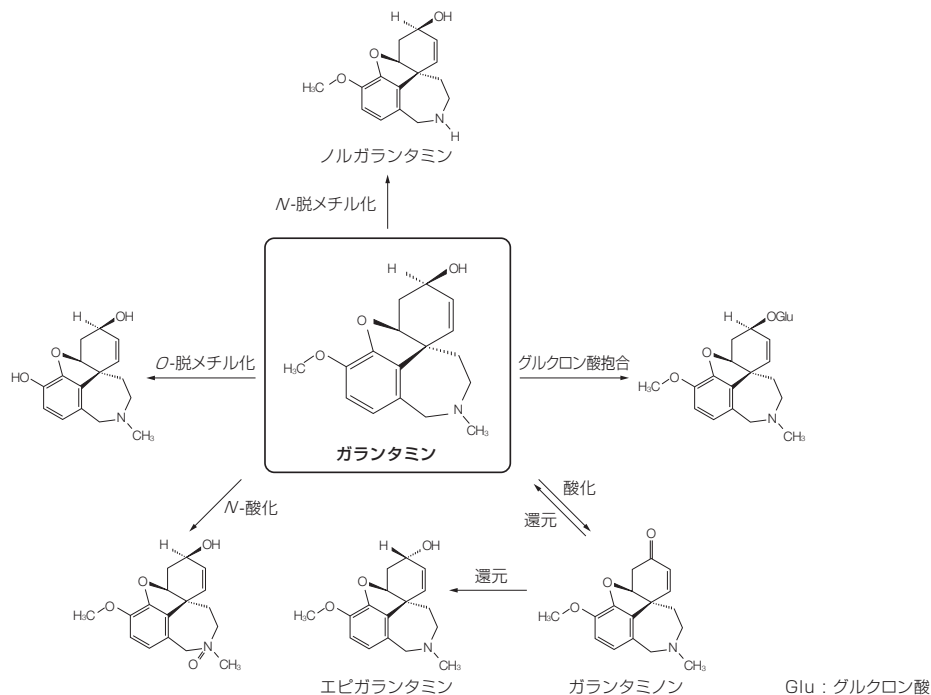
組織	組織内濃度 (μg/mL 又は g)						
	0.33 hr	1 hr	3 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr
血漿	0.491 (0.706)	0.384 (0.571)	0.166 (0.568)	0.0756 (0.440)	0.0043 (0.249)	BQL	BQL
脳	0.683 (0.943)	0.561 (0.890)	0.221 (0.857)	0.098 (0.891)	BQL	BQL	BQL
唾液腺	8.34 (0.872)	5.58 (0.855)	2.12 (0.791)	1.01 (0.802)	0.047 (1.05)	BQL	BQL
肝臓	1.83 (0.212)	1.13 (0.169)	0.447 (0.110)	0.242 (0.139)	BQL	BQL	BQL
腎臓	4.96 (0.799)	3.93 (0.716)	1.63 (0.597)	0.715 (0.622)	0.025 (0.359)	BQL	BQL
副腎	3.28 (0.835)	2.99 (0.831)	1.33 (0.887)	0.539 (0.769)	BQL	BQL	BQL
脾臓	8.56 (0.947)	8.99 (0.832)	3.32 (0.902)	1.22 (0.782)	0.055 (0.625)	BQL	BQL
筋肉	0.705 (0.858)	0.733 (0.781)	0.324 (0.691)	0.149 (0.745)	BQL	BQL	BQL

BQL : 定量下限未満 (血漿 : <0.002μg/mL、唾液腺 : <0.03μg/g、副腎 : <0.2μg/g、脾臓 : <0.02μg/g、  
他組織 : <0.01μg/g)  
a) 組織はプールして測定

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路  
(*in vitro*、海外データ)  
35, 39, 40)

ヒト肝細胞及び細胞画分を用いた *in vitro* 試験及び<sup>3</sup>H- ガランタミンを単回経口投与したときの尿中代謝物からガランタミンの代謝経路を検討した結果、主要代謝経路として、グルクロン酸抱合、*O*- 脱メチル化 (代謝産物: *O*- 脱メチル- ガランタミン)、*N*- 酸化、エピマー化 (エピガランタミン) 及び *N*- 脱メチル化 (ノルガランタミン) が推定された。ガランタミンの推定主要代謝経路



(2) 代謝に関する酵素  
(CYP450 等) の  
分子種<sup>39, 40)</sup>

複数の CYP 分子種が関与する代謝経路が存在するが、主として CYP2D6 (*O*- 脱メチル化及び *N*- 脱メチル化反応) 及び CYP3A4 (*N*- 酸化反応) が関与していることが示された。

(3) 初回通過効果の有無  
及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無  
及び比率

VI-2-(2)-1) ②を参照のこと。

(5) 活性代謝物の速度論的  
パラメータ

該当資料なし

6. 排泄<sup>1, 35)</sup>

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中 (主に尿中に排泄される)

(2) 排泄率 (海外データ)

日本人健康成人 12 例を対象にレミニール<sup>®</sup>4mg 又は 8mg 錠を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの未変化体の累積尿中排泄率は 13.3 ~ 15.1% であった。  
外国人健康成人男性 4 例に<sup>3</sup>H- ガランタミン 4mg 内用液を空腹時単回経口投与したとき、放射能の主排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間までに投与量の 93.4% が尿中に、3.8% が糞便中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

(解説)

5.1、5.3 本剤の、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対する有効性については、国内外の臨床試験において確認されている。しかしながら、他の認知症性疾患に対する有効性については検討されていない。

5.2 本剤が、アルツハイマー型認知症の病態そのものの進行に対して影響するかどうかについては、検討されていない。

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に対する有効性は確立していないため、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ投与すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1日8mg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4週間を超えて使用しないこと。

7.2 中等度の肝障害患者（Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度（B）の肝障害患者）では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg（4mgを1日2回）を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。[9.3、16.6.2参照]

7.3 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。

7.4 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

(解説)

7.1 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症を対象とした海外臨床試験において、ADAS-cogによる認知機能評価で8mg/日投与群の有効性が16及び24mg/日投与群より低いことから、8mg/日は有効用量でないことが示されているため、8mg/日を4週間投与後、増量すること。

なお、本剤の投与を中断した後に再開するときは、消化器系副作用の発現を軽減するため、8mg/日から投与を開始し、4週間投与後に増量すること。

7.2 中等度の肝障害のある患者では、本剤の全身クリアランス（CL/F）の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められたことから、本剤の血中濃度上昇による作用の増強のおそれがあるため設定した。

7.3 一般に、悪心、嘔吐等の消化器症状は、食後に投与することで軽減される可能性があるため、食後に投与すること。また、悪心、嘔吐等の消化器系副作用が発現する可能性があること及び高齢の患者が多いことから、本剤服用中は十分に水分を摂取し、脱水症状を予防すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

なお、本剤の薬物動態試験において、本剤を健康成人に4mg 単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与では  $t_{max}$  にわずかな遅れがみられたが、 $C_{max}$  と AUC に差は認められなかった。

7.4 アルツハイマー型認知症患者では、疾患の特性上、患者本人が服薬の管理を行うことが困難な場合があるため、飲み忘れ、過量投与等を避けるため、家族等が注意深く保管・管理すべきことを指導すること。

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 アルツハイマー型認知症患者では運転能力や機械操作能力が徐々に低下し、また、本剤の投与によりめまい、眠気が起こる可能性があるため、本剤投与中の患者（特に投与開始の数週間）には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう指導すること。
- 8.2 アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤において、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。
- 8.3 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 8.4 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（ドネパジル等）と併用しないこと。

(解説)

8.1 アルツハイマー型認知症患者においては、運転能力や機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤の国内臨床試験において、副作用として浮動性めまい4.7% (35/744例)、意識消失0.7% (5/744例)、傾眠0.7% (5/744例) が認められているため、運転や機械操作への影響が懸念される。自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意するよう指導すること。

8.2 アルツハイマー型認知症患者においては、一般的に体重減少が認められている<sup>41)</sup>。また、コリン作動性作用を有する薬剤では、体重減少が認められており、本剤の国内臨床試験においても体重減少の副作用が4.8% (36/744例) 認められている。本剤投与中は、体重の変化に注意すること。

7%以上の体重減少が認められた症例の多くには、悪心、嘔吐、下痢、食欲不振等の副作用が併発しており、体重減少の多くは、これらの副作用の発現による二次的な事象であると考えられた。

8.3 本剤により認知機能の改善等の効果が認められない場合には、他剤への変更を考慮するなど、漫然と投与しないこと。

8.4 本剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤の併用により、コリン作動性作用が相加的に増強され、副作用が発現する可能性があるため、原則として併用しないこと。



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）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等

徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。[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。[11.1.1 参照]

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者、消化管閉塞のある患者又は消化管手術直後の患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により症状が悪化する可能性がある。[10.2 参照]

9.1.4 下部尿路閉塞のある患者、又は膀胱手術直後の患者

症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を誘発する可能性がある。また、アルツハイマー型認知症に伴い、痙攣発作がみられることがある。

9.1.6 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。

9.1.7 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 本剤のコリン作動性作用により、迷走神経が刺激され、徐脈、不整脈等が発現する可能性がある。特に、心疾患や電解質異常のある患者では、重篤な不整脈を起こす可能性があるため、慎重に投与すること。（「重大な副作用と初期症状」の項を参照）

9.1.2～9.1.7 本剤がコリン作動性作用を有することから、コリン作動性作用により症状が誘発又は悪化することが考えられる疾患や患者の状態について注意喚起している。

コリン作動性神経の刺激に伴い、以下の作用が認められる。

心臓：拍動数の減少、収縮力減少

消化管：消化管運動促進、胃酸分泌促進

膀胱：収縮

呼吸器：肺・気管支平滑筋の収縮、気管支分泌亢進

その他：痙攣発作の誘発、ドパミン作動性神経系とコリン作動性神経系の不均衡による錐体外路症状の悪化

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3 参照]

9.2.1 重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 9mL/分未満）

投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

(解説)

9.2 本剤の体内からの消失は腎排泄の寄与が大きいと考えられることから、腎障害患者のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意喚起している。

特に重度の腎障害を有するクレアチニンクリアランス 9mL/分未満の患者においては、本剤の使用経験がないため、本剤の投与が必要であると判断される場合以外は、投与しないこと。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

9.3.1 重度の肝障害患者（Child-Pugh 分類を肝機能の指標とした重度（C）の肝障害患者）

投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。

(解説)

9.3 本剤は、主に肝において CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝されることから、肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し本剤の作用が増強するおそれがあるため、注意喚起している。（「用法及び用量に関連する注意」の項参照）

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

(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、治療上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。

(解説)

動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性については検討されていないことから、治療上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。

(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。ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳腺への移行が認められている。

(解説)

本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明だが、ラットにおいて乳腺への移行が認められており<sup>37)</sup>、乳汁への移行が示唆されたことから、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。

(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)

本剤は、小児に対する使用経験がないため、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

### (1) 併用禁忌とその理由

### (2) 併用注意とその理由

## 10. 相互作用

本剤は主として CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される。

設定されていない

## 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
コリン作動薬 アセチルコリン ベタネコール アクラトニウム 等 コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン 等	コリン刺激作用が増強され、著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	本剤とこれらの薬剤のコリン作動作用が相加的に増強される。
スキサメトニウム	麻酔時のスキサメトニウムの筋弛緩作用が増強される可能性がある。	本剤が、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用を増強する。
ジゴキシン β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール 等	著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	伝導抑制作用が相加的に増強される。
抗コリン剤 アトロピン ブチルスコポラミン トリヘキシフェニジル ピペリデン 等	相互に作用が減弱する可能性がある。	本剤とこれらの薬剤の作用が、相互に拮抗する。
アミトリプチリン フルボキサミン パロキセチン <sup>30)</sup> キニジン 等	本剤の血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐等がおこる可能性がある。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール エリスロマイシン <sup>42)</sup> 等		これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 [9.1.3 参照]	本剤とこれらの薬剤の併用により消化器症状を悪化させる可能性がある。	本剤のコリン作動性作用による胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進が、これらの薬剤による消化器症状を悪化させる可能性がある。

(解説)

本剤は、主に CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝を受けるため、CYP2D6 又は CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これらの薬剤との併用には注意すること。

<コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬>

本剤とこれらの薬剤の有するコリン作動性作用が相加的に増強され、副作用が発現する可能性があるため、原則として併用しない。

なお、本剤とこれらの薬剤の併用における試験は実施されていない。

<スキサメトニウム>

本剤のコリン作動性作用により、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用が増強される可能性があるため、併用する場合には注意すること。

なお、本剤とスキサメトニウムの併用における試験は実施されていない。

<ジゴキシン、β遮断剤>

本剤のコリン作動性作用により、これらの薬剤の伝導抑制作用が増強され、心拍数の低下等がおこる可能性があるため、併用する場合には注意すること。

なお、本剤とこれらの薬剤の併用における試験は実施されていない。

<抗コリン剤>

本剤のコリン作動性作用とこれらの薬剤の抗コリン作用が相互に拮抗し、作用が減弱する可能性があるため、併用する場合には注意すること。

なお、本剤とこれらの薬剤の併用における試験は実施されていない。

<アミトリプチリン、フルボキサミン、パロキセチン、キニジン等>

これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には注意すること。

本剤とパロキセチンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化<sup>30)</sup>

本剤の用量	パロキセチンの用量	例数	本剤の薬物動態パラメータの変化率 (90% CI)		
			C <sub>min,ss</sub> <sup>注1)</sup>	C <sub>max,ss</sub> <sup>注2)</sup>	AUC <sub>t,ss</sub>
21日目： 8mg 1日2回	1～3日目： 10mg 1日2回	13	170 (146～198)	131 (121～142)	145 (133～157)
28日目： 12mg 1日2回	4～29日目： 20mg 1日1回	12	177 (147～213)	137 (126～149)	148 (132～165)

注1) 定常状態における最低血中濃度

注2) 定常状態における最高血中濃度

<イトラコナゾール、エリスロマイシン等>

これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤とエリスロマイシンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化<sup>42)</sup>

本剤の用量	エリスロマイシンの用量	例数	本剤の薬物動態パラメータの変化率 (90% CI)		
			C <sub>min,ss</sub>	C <sub>max,ss</sub>	AUC <sub>t,ss</sub>
4mg 1日2回	500mg 1日4回	16	113 (101～125)	108 (102～115)	112 (106～116)

## 8. 副作用

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 11.1 重大な副作用

**11.1.1 失神** (0.1%)、**徐脈** (1.1%)、**心ブロック** (1.3%)、**QT延長** (0.9%) [9.1.1、9.1.2 参照]

**11.1.2 急性汎発性発疹性膿疱症** (頻度不明)

発熱、紅斑、多数の小膿疱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。

**11.1.3 肝炎** (頻度不明)

**11.1.4 横紋筋融解症** (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 国内臨床試験において、失神、徐脈、心ブロック、QT延長が報告されている。本剤の迷走神経刺激作用による徐脈、不整脈等の発現に十分注意すること。「特定の背景を有する患者に関する注意」の項を参照

失神：国内二重盲検比較試験 (GAL-JPN-3 試験及び GAL-JPN-5 試験) において、失神の有害事象が、プラセボ群 0.3% (1/333 例)、24mg/日投与群 0.3% (1/320 例) 認められた。また、意識消失の有害事象が、プラセボ群 0.3% (1/333 例)、16mg/日投与群 0.6% (2/324 例) 認められた。これらの事象は、用量が高くなるほど発現頻度が高くなるという明らかな傾向は認められなかった。また、高度の事象は認められなかった。投与中止に至った失神は、プラセボ群 1 例であり、投与中止に至った意識消失はなかった。

徐脈：国内二重盲検比較試験 (GAL-JPN-3 試験及び GAL-JPN-5 試験) において、徐脈の有害事象が、プラセボ群 0.6% (2/333 例)、16mg/日投与群 0.9% (3/324 例)、24mg/日投与群 1.6% (5/320 例) 認められた。用量の高い群ほど発現頻度が高く、また、高度の事象は認められなかった。投与中止に至った徐脈は、16mg/日投与群 0.3% (1/324 例)、24mg/日投与群 0.3% (1/320 例) であった。

11.1.2 海外の市販後において、急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。

11.1.3 国内臨床試験において、肝炎の報告はなかった。海外において市販後に自発報告された重篤な有害事象は、2000年3月1日から2010年2月28日までに、肝炎7例、胆汁うっ滞性肝炎3例、急性肝炎2例であった。

11.1.4 国内市販後において、本剤の投与後に重篤な横紋筋融解症の報告症例が集積された。本剤投与中は、観察を十分に行い、「横紋筋融解症」の早期発見に留意し、異常所見が認められた場合には適切な処置を取ること。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		鼻咽頭炎	膀胱炎、尿路感染	
血液及びリンパ系障害		貧血		
過敏症			発疹、そう痒症、顔面浮腫	薬疹、全身性皮膚疹、蕁麻疹
代謝及び栄養障害	食欲不振、食欲減退		脱水	
精神障害		不眠症	激越、怒り、攻撃性、不安、譫妄、落ち着きのなさ、幻覚	うつ病、幻視、幻聴
神経系障害		頭痛、浮動性めまい	意識消失、傾眠、痙攣、体位性めまい、振戦、アルツハイマー型認知症の悪化、パーキンソンニズム	嗜眠、味覚異常、過眠症、錯感覚、錐体外路障害
眼障害				霧視
耳及び迷路障害				耳鳴
心臓障害		心室性期外収縮	上室性期外収縮、心房細動、動悸	
血管障害		高血圧	低血圧	潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽	
胃腸障害	悪心(14.9%)、嘔吐(12.4%)、下痢	腹痛、便秘、上腹部痛、胃不快感	胃炎、腹部膨満、消化不良、胃潰瘍、腸炎、萎縮性胃炎、腹部不快感、レッチング	
肝胆道系障害			肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、皮下出血、多汗症、紅斑	
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋力低下	筋痙縮
腎及び尿路障害			頻尿、尿失禁、血尿	
全身障害及び投与局所様態		倦怠感、異常感	無力症、発熱、胸痛、疲労、歩行障害	
臨床検査		体重減少、肝機能検査値異常、CK増加、尿中白血球陽性、血圧上昇、血中ブドウ糖増加	尿中血陽性、血中トリグリセリド増加、尿中赤血球陽性、白血球数増加、血中コレステロール増加、LDH増加、血中カリウム減少、血圧低下、血中尿酸増加、心電図異常、総蛋白減少	
傷害、中毒及び処置合併症		転倒・転落		

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価症例数	744 例	副作用の種類	発現例数 (%)
副作用発現例数 (%)	431 (57.9)	落ち着きのなさ	3 (0.4)
<b>副作用の種類</b>	<b>発現例数 (%)</b>	妄想	2 (0.3)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>28 (3.8)</b>	摂食障害	2 (0.3)
鼻咽頭炎	10 (1.3)	幻覚	2 (0.3)
膀胱炎	5 (0.7)	徘徊癖	2 (0.3)
尿路感染	5 (0.7)	抑うつ症状	2 (0.3)
肺炎	2 (0.3)	異常行動	2 (0.3)
体部白癬	1 (0.1)	幻嗅	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.1)	パニック反応	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.1)	ねごと	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	感情不安定	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)	<b>神経系障害</b>	<b>96 (12.9)</b>
インフルエンザ	1 (0.1)	頭痛	34 (4.6)
爪真菌症	1 (0.1)	浮動性めまい	33 (4.4)
口腔ヘルペス	1 (0.1)	意識消失	5 (0.7)
手白癬	1 (0.1)	痙攣	4 (0.5)
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)	2 (0.3)	体位性めまい	4 (0.5)
胃癌第 0 期	1 (0.1)	傾眠	4 (0.5)
大腸癌	1 (0.1)	振戦	4 (0.5)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>13 (1.7)</b>	アルツハイマー型認知症	3 (0.4)
貧血	12 (1.6)	アルツハイマー型認知症、妄想を伴う	2 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	ジスキネジー	2 (0.3)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>109 (14.7)</b>	パーキンソニズム	2 (0.3)
食欲不振	62 (8.3)	一過性脳虚血発作	2 (0.3)
食欲減退	40 (5.4)	意識変容状態	1 (0.1)
脱水	3 (0.4)	運動緩慢	1 (0.1)
低カリウム血症	2 (0.3)	脳出血	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)	脳梗塞	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)	片麻痺	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)	感覚鈍麻	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)	片頭痛	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)	ヘルペス後神経痛	1 (0.1)
<b>精神障害</b>	<b>43 (5.8)</b>	鎮静	1 (0.1)
不眠症	14 (1.9)	失神	1 (0.1)
激越	6 (0.8)	肋間神経痛	1 (0.1)
怒り	6 (0.8)	被殻出血	1 (0.1)
攻撃性	5 (0.7)	<b>眼障害</b>	<b>3 (0.4)</b>
不安	5 (0.7)	白内障	1 (0.1)
譫妄	3 (0.4)	結膜出血	1 (0.1)
		眼のアレルギー	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
緑内障	1 (0.1)
硝子体浮遊物	1 (0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>4 (0.5)</b>
回転性めまい	2 (0.3)
耳痛	1 (0.1)
耳不快感	1 (0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>47 (6.3)</b>
心ブロック	10 (1.3)
心室性期外収縮	9 (1.2)
徐脈	8 (1.1)
上室性期外収縮	7 (0.9)
心房細動	5 (0.7)
動悸	3 (0.4)
狭心症	2 (0.3)
洞性不整脈	2 (0.3)
洞性頻脈	2 (0.3)
左室肥大	2 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.1)
心房粗動	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
上室性頻脈	1 (0.1)
<b>血管障害</b>	<b>15 (2.0)</b>
高血圧	10 (1.3)
血圧変動	2 (0.3)
動脈血栓症	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>15 (2.0)</b>
咳嗽	4 (0.5)
喘息	2 (0.3)
鼻出血	2 (0.3)
鼻閉	1 (0.1)
咽喉頭疼痛	1 (0.1)
嚥下性肺炎	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)
咽喉頭不快感	1 (0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>212 (28.5)</b>
悪心	111 (14.9)

副作用の種類	発現例数 (%)
嘔吐	92 (12.4)
下痢	46 (6.2)
便秘	16 (2.2)
腹痛	15 (2.0)
上腹部痛	10 (1.3)
胃不快感	10 (1.3)
胃炎	6 (0.8)
腹部膨満	4 (0.5)
消化不良	4 (0.5)
胃潰瘍	4 (0.5)
腸炎	3 (0.4)
萎縮性胃炎	3 (0.4)
齲歯	2 (0.3)
胃腸障害	2 (0.3)
裂孔ヘルニア	2 (0.3)
逆流性食道炎	2 (0.3)
腹部不快感	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)
おくび	1 (0.1)
便失禁	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)
口腔内不快感	1 (0.1)
歯周病	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)
歯痛	1 (0.1)
消化管運動低下	1 (0.1)
肛門脱	1 (0.1)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>4 (0.5)</b>
肝機能異常	3 (0.4)
胆石症	1 (0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>17 (2.3)</b>
湿疹	7 (0.9)
皮下出血	4 (0.5)
紅斑	2 (0.3)
水疱	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)



副作用の種類	発現例数 (%)
乾癬	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>19 (2.6)</b>
背部痛	3 (0.4)
関節痛	2 (0.3)
筋力低下	2 (0.3)
筋痛	2 (0.3)
関節炎	1 (0.1)
頸部痛	1 (0.1)
骨粗鬆症	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.1)
姿勢異常	1 (0.1)
関節リウマチ	1 (0.1)
重感	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>19 (2.6)</b>
尿失禁	4 (0.5)
頻尿	3 (0.4)
血尿	2 (0.3)
急性腎不全	2 (0.3)
腎機能障害	2 (0.3)
尿管結石	1 (0.1)
尿意切迫	1 (0.1)
夜間頻尿	1 (0.1)
多尿	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
非感染性膀胱炎	1 (0.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>3 (0.4)</b>
良性前立腺肥大症	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)
性器出血	1 (0.1)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>49 (6.6)</b>
倦怠感	17 (2.3)
異常感	9 (1.2)
無力症	5 (0.7)
発熱	5 (0.7)
胸痛	3 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
悪寒	2 (0.3)
疲労	2 (0.3)
歩行障害	2 (0.3)
末梢性浮腫	2 (0.3)
胸部不快感	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
冷感	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)
足のもつれ	1 (0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>116 (15.6)</b>
体重減少	35 (4.7)
肝機能検査値異常	24 (3.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (2.7)
尿中白血球陽性	12 (1.6)
血中ブドウ糖増加	10 (1.3)
血圧上昇	10 (1.3)
心電図 QT 延長	7 (0.9)
尿中血陽性	6 (0.8)
血中トリグリセリド増加	4 (0.5)
尿中赤血球陽性	4 (0.5)
白血球数増加	4 (0.5)
血中コレステロール増加	3 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.4)
血中カリウム減少	3 (0.4)
血圧低下	3 (0.4)
血中尿酸増加	3 (0.4)
心電図異常	3 (0.4)
総蛋白減少	3 (0.4)
ヘマトクリット減少	2 (0.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.3)
赤血球数減少	2 (0.3)
血中アルブミン減少	1 (0.1)
血中カルシウム増加	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)
心電図 QRS 群延長	1 (0.1)
心電図 QT 短縮	1 (0.1)
心電図 ST 部分異常	1 (0.1)
心電図 ST 部分下降	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
心電図 T 波振幅減少	1 (0.1)
心電図 T 波逆転	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)
好中球数増加	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)
体重増加	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	1 (0.1)
心電図 PR 延長	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
心電図 ST-T 変化	1 (0.1)
便潜血陽性	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	18 (2.4)
転倒・転落	17 (2.3)
大腿骨頸部骨折	1 (0.1)
挫傷	1 (0.1)
創傷	1 (0.1)

(承認時集計)

(解説)

<胃腸障害(悪心、嘔吐)>

発現機序：本剤のコリン作動性作用によるものと考えられる。

発現時期：国内第Ⅲ相試験では、投与開始時(1週目)、及び増量直後(5週目、9週目)の発現率が高く、その後低下している。

重症度：国内第Ⅲ相試験において、高度の悪心は24mg/日群で1例認められ、高度の嘔吐は認められなかった。

対処法：程度に応じて、本剤の減量又は休薬、制吐剤の投与など、適切な処置を行うこと。なお、国内第Ⅲ相試験で、最も多く使用された薬剤はドンペリドンであり、各群のドンペリドンの併用例数及び併用件数は、16mg/日群で10例(3.1%)30件、24mg/日群で26例(8.1%)64件であった。

## 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 徴候、症状

他のコリン作動薬の過量投与時と同様に、筋力低下又は筋線維束収縮に加え、重度の悪心、嘔吐、消化管痙攣、流涎、流涙、排尿、排便、発汗、徐脈、低血圧、虚脱及び痙攣等の副作用が発現する可能性がある。呼吸筋の弛緩により、死に至る可能性もある。

#### 13.2 処置

症状に応じて、アトロピン等の抗コリン剤の投与を行う。

(解説)

本剤を過量投与したとき、コリン作動性作用の過剰発現に基づく副作用が発現する可能性がある。本剤及びその代謝物が、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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 〈錠、OD錠〉

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

##### 〈内用液〉

14.1.2 分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。

#### 14.2 薬剤服用時の注意

##### 〈OD錠〉

14.2.1 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

##### 〈内用液〉

14.2.3 内服用にのみ使用させること。

(解説)

##### 〈錠、OD錠〉

PTP包装に共通の注意事項である。

誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意がほかに向けられたことに起因するケースが多く報告されている<sup>43)</sup>。

また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている<sup>44)</sup>。

##### 〈OD錠〉

OD錠は、口腔内で唾液により崩壊するため、水なしでの服用が可能だが、口腔粘膜から吸収されないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

なお、寝たままの状態では服用したとき、咽頭内に詰まる可能性があるため、寝たままの状態では水で飲み込むこと。

## 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

設定されていない

# 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」を参照のこと。

### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

### (3) 安全性薬理試験<sup>45)</sup>

#### ガラタミンの一般薬理作用一覧表

評価項目	試験系	投与量 (経路)	結果
一般症状・行動・直腸温 (Irwin の変法)	CD-1 マウス (n=6)	0.4、1.6、4mg/kg (経口)	0.4mg/kg 以上：振戦 / 身震い、身づくろい行動の減少、立毛、円背位、直腸温の有意な低下。 1.6mg/kg 以上：自発運動量の減少。 4mg/kg：驚愕反応の減少、呼吸数の減少、握力の低下。
<b>中枢神経系</b>			
自発運動量	CD-1 マウス (n=6)	0.4、1.6、4mg/kg (経口)	作用なし。
睡眠 (ヘキソバルビタール誘発)			
痙攣 (ペンチレンテトラゾール誘発)			
脳波	Wistar ラット (n=8 ~ 9)	0.63、2.5、10、20 mg/kg (経口)	<p>明期 (非活動期)</p> <p>0.63mg/kg 以上：徐波睡眠の短縮。 2.5mg/kg：覚醒時間の延長、レム睡眠の延長。 10mg/kg：覚醒時間の延長、レム睡眠は短縮後に延長、覚醒時脳波パワーの低下。 20mg/kg：覚醒時間の延長、レム睡眠の短縮覚醒時脳波パワーの低下。</p> <p>暗期 (活動期)</p> <p>2.5mg/kg 以上：脳波パワーの低下。</p>
鎮痛作用 (Tail-flick 法)	SD ラット (n=6)	0.8、2.4、8mg/kg (皮下)	8mg/kg：振戦及び流涎を伴う鎮痛作用 <sup>*1</sup> 。
<b>呼吸・循環器系</b>			
hERG 電流 (ホールセルパッチクランプ法) <sup>*2</sup>	HEK293 <sup>*3</sup>	0.3、3、30μmol/L (in vitro)	30μmol/L：I <sub>Kr</sub> の軽度抑制。
活動電位パラメータ (微小電極法)	摘出モルモット乳頭筋	0.01、0.1、1、10μmol/L (in vitro)	作用なし。
	摘出ウサギブルキンエ線維	1、3、10μmol/L (in vitro)	
心血管系パラメータ及び心電図	モルモット (麻酔下) (n=7)	0.08、0.16、0.32、0.63、1.25、5mg/kg を15分間隔で累積投与 (総投与量 7.4mg/kg) (静脈内)	0.32mg/kg：心室性期外収縮 (1/7 例)。 5mg/kg：心拍数の低下及び QT 間隔の延長。

\* 1：この鎮痛作用は、ナロキソン (オピオイド受容体拮抗薬) によって拮抗されなかったことから、オピオイド受容体を介した作用でなく、ガラタミンの全身作用 (振戦及び流涎) による影響と考えられた。

\* 2：hERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

\* 3：HEK293：ヒト胎児腎細胞株

評価項目	試験系	投与量 (経路)	結果
<b>呼吸・循環器系</b>			
心血管系パラメータ及び心電図	ビーグル犬 (無麻酔下) (n=2 ~ 9)	0.31、0.63、1.25、2.5mg/kg (経口)	0.31mg/kg : 拡張期血圧及びLV dP/dt minの一過性の軽度増加、嘔吐、振戦、舐め行動及び吐気。 0.63mg/kg : 期外収縮 (1/7 例)。嘔吐、舐め行動及び興奮。 1.25mg/kg : 心拍数及び心拍出量の低下、拡張期血圧、収縮期血圧、LV dP/dt max 及び全身血管抵抗の増加、QTc 間隔の短縮及び心臓伝導障害 (2/4 例)。舐め行動、あくび、嘔吐及び咳。 2.5mg/kg : 心臓伝導障害 (1/2 例)。振戦、嘔吐、吐気及び咳。
心血管系パラメータ、心電図及び呼吸系パラメータ	ビーグル犬 (麻酔下) (n=1 ~ 3)	0.08、0.24、0.4、0.8、2.4mg/kg (静脈内)	0.24mg/kg : 一過性の平均血圧の低下、呼吸数の増加を伴う1回換気量の低下及び分時換気量の増加。 0.4mg/kg : 一過性の平均血圧の低下、呼吸数の増加を伴う1回換気量の低下及び分時換気量の増加、一過性の心拍数及びLV dP/dt max の低下。 0.8 及び 2.4mg/kg : 呼吸不全及び循環虚血を伴う死亡 (各用量とも1/1 例)。
活動電位パラメータ、心血管系パラメータ、心電図及び呼吸系パラメータ	ビーグル犬 (麻酔下) (n=6)	0.04、0.08、0.16、0.32、0.63、1.25 mg/kg を 30 分間隔で累積投与 (総投与量 : 2.48mg/kg) (静脈内)	0.04 及び 0.08mg/kg : 心拍数の低下。 0.08mg/kg 以上 : 収縮期動脈圧の増加。 0.04 ~ 0.32mg/kg : 収縮期肺動脈圧の増加。 0.16mg/kg 以上 : LV dP/dt min の増加。 1.25mg/kg : APD <sub>70c</sub> 、APD <sub>90c</sub> * <sup>4</sup> 及び QTc 間隔の短縮。 0.32mg/kg 以上 : 心拍数、気道抵抗及び呼吸仕事量の増加並びに脳灌流圧、血圧及び肺動コンプライアンスの低下 (2/6 例)。
<b>自律神経系及び平滑筋</b>			
各種 アゴニスト (ACh、ヒスタミン、BaCl <sub>2</sub> ) 誘発収縮	摘出モルモット回腸	0.16、0.4、0.8µg/mL	0.16µg/mL 以上 : 自発収縮を増強。 0.4µg/mL : ヒスタミン誘発収縮を増強。
電気刺激及び各種アゴニスト (ACh、カルバコール) 誘発収縮	摘出ウサギ膀胱	0.1 ~ 100µmol/L	電気刺激及び ACh 誘発収縮を濃度依存的に増強。
<b>消化器系</b>			
胃酸分泌及び腸管内輸送能	SD ラット (n=6)	0.4、1.6、4 mg/kg (十二指腸内又は経口)	作用なし。
<b>水及び電解質代謝</b>			
尿量及び尿中電解質排泄	SD ラット (n=6)	0.4、1.6、4 mg/kg (経口、生理食塩水負荷下)	作用なし。
<b>出血時間</b>			
尾部の切創からの出血時間	CD-1 マウス (n=6)	0.4、1.6、4 mg/kg (経口)	1.6mg/kg 以上 : 出血時間の短縮。

\* 4 : APD : 活動電位持続時間

評価項目	試験系	投与量 (経路)	結果
<b>In vitro 受容体結合試験</b>			
各種受容体及びチャンネル* <sup>5</sup> に対する結合能	マウス細胞、ラット脳、ラット脾臓、モルモット脳、ヒト遺伝子発現型、ヒト血小板	0.001~10 $\mu$ mol/L ( <i>in vitro</i> )	オピオイド $\mu$ 受容体に対し弱い親和性 (Ki値: 1.5 $\mu$ mol/L)。その他の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対しては作用なし。

\* 5: 受容体 (アドレナリン $\alpha$ , アドレナリン $\beta$ , ドパミン, セロトニン, ヒスタミンH<sub>1</sub>, ムスカリン性ACh, オピオイド $\mu$ , オピオイド $\delta$ , オピオイド $\kappa$ ,  $\sigma$  1, コレシストキニン, プラジキニン, ニューロキニン, 血管作動性小腸ペプチド, NMDA及びAMPA受容体)、イオンチャンネル (カルシウム及びナトリウム)、モノアミン (ドパミン, ノルエピネフリン, セロトニン) トランスポーター

#### (4) 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<sup>46)</sup>

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察期間	結果	概略の致死量
Swiss-Webster マウス (雄雌各 5例, 12mg/kg 群のみ各 2例)	1.6, 4, 12, 36 mg/kg (経口)	15日	4mg/kg: 自発運動の低下。 12mg/kg以上: 自発運動の低下、振戦、流涎、流涎及び下腹部の汚れ。 36mg/kg: (雄雌)各 5例中各 4例が死亡。間代性痙攣及び被毛の汚れ。 (上記所見は投与 1日以内に回復)	36mg/kg
SD ラット (雄雌各 5例, 12mg/kg 群のみ各 2例)	1.6, 4, 12, 36 mg/kg (経口)		4及び12mg/kg: (雌) 振戦。 36mg/kg: (雄雌) 振戦、流涎、色素涙、流涎及び下腹部の汚れ。(雄) 軟便及び粘液便。(雌) 5例中 1例が死亡。 (上記所見はほぼ投与 1日以内に回復)	雄: 36mg/kg 超 雌: 36mg/kg
ビーグル犬 (雄雌各 1例)	0.8, 4, 8mg/kg (経口)	8日	4mg/kg: 流涎、軟便及び粘液便。 8mg/kg: 振戦、嘔吐、軟便及び粘液便。 (上記所見は投与 1日以内に回復)	8mg/kg 超

### (2) 反復投与毒性試験<sup>47)</sup>

動物種 (n)	投与量 (経路)	投与期間	結果	無毒性量	
SD ラット (雄雌各 10例)	0, 0.8, 4(12)*, 8mg/kg/日 (経口)	1カ月	全投与群 影響は認められなかった。	12mg/kg/日	
SD ラット (0, 32mg/kg/日は雄雌各 50例, その他は各 40例)	0, 1.6, 8, 16, 32mg/kg/日 (経口)	6カ月	8mg/kg (雄) 1例が試験 65日に死亡。	1.6mg/kg/日	
			8mg/kg以上 (雄雌) 行動異常及び筋攣縮、カルシウム及びグロブリンの減少、カリウムの低下。(雄) アルブミンの増加。(雌) 下腹部の汚れ、グルコースの増加、唾液腺の腺房細胞肥大。		
			16mg/kg以上 (雄雌) 多尿及び流涎、平均体重、体重増加量及び摂餌量の減少。(雄) 下腹部の汚れ、無機リンの減少、唾液腺の腺房細胞肥大。(雌) 振戦、唾液腺重量の増加。		
			32mg/kg (雄雌) 流涎及び色素涙。(雄) 振戦、唾液腺重量の増加。(雌) 1例が試験 132日に、3例が試験 187日に死亡。着色鼻汁、無機リンの減少。		
			トキシコキネティクス測定	投与 4週後の 2時間における血漿中濃度 (C <sub>2</sub> ) 及び 0時間から 24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC <sub>0~24</sub> ) は投与量に依存して増加。	

\*: 投与 2週間で毒性学的な影響が認められなかったため、投与 16日から 4mg/kg/日を 12mg/kg/日に増量した。

動物種 (n)	投与量 (経路)	投与期間	結果		無毒性量
SD ラット (0.32mg/kg / 日は雄雌各 50 例、その他は各 40 例)	0、1.6、8、16、32mg/kg / 日 (経口)	12 ヶ月	8mg/kg 以上	(雄雌) 唾液腺に腺房細胞肥大、肺に泡沫状マクロファージ集簇、行動異常、筋攣縮及び下腹部の汚れ、平均体重、体重増加量及び摂餌量の減少、グルコースの増加及びカリウムの低下。(雄) 無機リンの減少。(雌) 振戦、唾液腺重量の増加、白血球及びリンパ球の減少。(1 ヶ月間の休薬により回復又は回復傾向)	1.6mg/kg / 日
			16 mg / kg 以上	(雄雌) 流涎、流涎及び多尿。(雄) 振戦、唾液腺重量の増加、アルブミンの増加。(雌) 眼球突出及び着色鼻汁、カルシウムの減少。	
			32 mg / kg	(雄雌) 肺の黄褐色化。色素涙及び腹部湿潤。(雄) 2 例が死亡、1 例が状態悪化のために切迫屠殺。白血球及びリンパ球の減少、着色鼻汁。(雌) 6 例が死亡。無機リンの減少。	
			トキシコキネティクス測定	投与 50 週後における C <sub>2</sub> 及び AUC <sub>0~24</sub> は投与量に依存して増加。	
ビーグル犬 (雄雌各 3 例)	0、0.8、3.2、9.6mg/kg / 日 (経口)	1 ヶ月	0.8 mg / kg	(雄雌) 軽微な血管拡張。	0.8mg/kg / 日
			3.2 mg / kg	(雌) 軟便 / 液状便。	
			3.2 mg / kg 以上	(雄雌) 振戦、咳、血管拡張、嘔吐、舌舐めずり、膀胱に筋層の変性。	
			9.6 mg / kg	(雄雌) 流涎、行動異常及び平衡障害。(雄) 胃筋層の慢性炎症、努力性呼吸。	
ビーグル犬 (0、8mg/kg / 日は雄雌各 11 例、その他は各 8 例)	0、1.6、4、8mg/kg / 日 (経口)	6 ヶ月	1.6 mg / kg 以上	(雄雌) 自発運動の亢進、振戦、線維索性収縮、流涎、流涎、下痢、粘液便。(雄) 軟便。	1.6mg/kg / 日
			4mg/kg	(雄) 尿失禁。	
			4mg/kg 以上	(雄) 血便。(雌) 軟便、カルシウム及び無機リンの減少。	
			8mg/kg	(雄雌) 自発運動の低下、運動失調、膀胱に筋層の巣状変性。(雄) 浅速呼吸、カルシウム及び無機リンの減少、一過性の体重増加量の減少。(雌) 鼻汁、努力性呼吸、腸蠕動喪失、筋硬直 (投与初日のみ)。嘔吐、尿失禁、肝臓重量の減少。	
			トキシコキネティクス測定	投与 4 週後における C <sub>2</sub> は投与量に依存して増加。	

動物種 (n)	投与量 (経路)	投与期間	結果		無毒性量
ビーグル犬 (0, 8mg/kg/日は 雄雌各 11 例、その他 は各 8 例)	0, 1.6, 4, 8mg/kg/日 (経口)	12 ヶ月	1.6 mg/kg 以上	(雄雌) 自発運動の亢進、振戦、線維束性収縮、流涙、流涎、下痢及び粘液便。(雄) 軟便。	1.6mg/kg/日
			4mg/kg	(雄) 尿失禁。	
			4mg/kg 以上	(雄) 血便。(雌) 軟便、カルシウム及び無機リンの減少、子宮重量の増加、子宮内膜過形成、黄体の大型化を伴う子宮の偽妊娠。	
			8mg/kg	(雄雌) 自発運動の低下、運動失調及び浅速呼吸。(雄) 一過性の体重増加量の減少。(雌) 嘔吐及び尿失禁。鼻汁、努力性呼吸、腸蠕動喪失及び筋硬直 (投与初日のみ)。子宮の液体による膨張、膀胱の筋層の巣状又は多巣変性。	
			トキシコキネティクス測定	投与 49/50 週後における C <sub>2</sub> は投与量に依存して増加。	

(3) 生殖発生毒性試験<sup>48)</sup>

試験項目	動物種	投与期間 投与量 (経路)	結果		無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生	SD ラット (雄雌各 25 例)	(雄) 交配前 60 日間及び交配期間中 (雌) 交配 14 日前～妊娠 17 日まで	全投与群	(親動物) 生殖能に及ぼす影響は認められなかった。(胎児) 催奇形性は認められなかった。	親動物の一般毒性： 2mg/kg/日
		0, 2, 8, 16mg/kg/日 (経口)	8mg/kg 以上	(雄雌) 振戦並びに体重、体重増加量及び摂餌量の減少。(胎児) 胸骨分節異常の発現率増加。	親動物の生殖能： 16mg/kg/日
			16 mg/kg	(雄雌) 流涎。性周期の遅延傾向が認められたが、交配所要日数、交尾率及び授(受)胎率に影響はみられなかった。(雄) 1 例が投与 75 日に死亡。喘鳴 (投与初日より数日間)。	胎児： 2mg/kg/日
胚・胎児発生	SD ラット (雌 24 例)	妊娠 6～17 日 0, 2, 16mg/kg/日 (経口)	全投与群	(母動物) 妊娠第 20 日の帝王切開の結果、生殖能に及ぼす影響は認められなかった。(胎児) 催奇形性は認められなかった。	母動物の一般毒性： 2mg/kg/日
			16mg/kg	(母動物) 歩行失調、歩行異常、外部刺激に対する反応亢進、ヘッドアップ振戦、流涎、舌舐めずり。体重、体重増加量及び摂餌量の減少。(胎児) 頭頂間骨の不完全骨化の発現率増加が認められたが、全身性の骨格への影響は認められなかった。	母動物の生殖能： 16mg/kg/日 胎児： 16mg/kg/日



試験項目	動物種	投与期間 投与量(経路)	結果		無毒性量
胚・胎児発生	NZW ウサギ (雌 20 例)	妊娠 6～18日  0、4、12、 28、40mg/ kg/日(経口)	全投与群	(母動物) 妊娠第28日の帝王切開の結果、生殖能に及ぼす影響は認められなかった。(胎児) 生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数、着床後死亡率、胎児体重及び性比、外表、内臓及び骨格検査、催奇形性に影響は認められなかった。	母動物の 一般毒性： 12mg/kg/日  母動物の 生殖能： 40mg/kg/日  胎児： 40mg/kg/日
			12mg/kg 以上	(母動物) 各群1例に流産が認められたが、その発現例数に用量依存的な増加はみられなかった。	
			28mg/kg 以上	(母動物) 振戦並びに体重、体重増加量及び摂餌量の減少。	
			40mg/kg	(母動物) 攻撃的な踏み鳴らし行動、排便異常(糞便の減少、水様便、軟便及び無便)の発現日数が増加。1例において初回投与後に一般状態の悪化 <sup>*</sup> 。	
出生前及び 出生後の発生並びに母 体の機能	SD ラット (雌 25 例)	妊娠 6 日～ 分娩後 20 日  0、2、8、 16mg/kg/ 日(経口)	全投与群	(母動物) 妊娠期間、分娩率及び出生率に影響は認められなかった。(出生児) 生存率、一般状態、形態分化、感覚機能検査、学習・記憶、生殖能に影響は認められなかった。	母動物の 一般毒性： 2mg/kg/日  母動物の生 殖能： 16mg/kg/日  出生児： 2mg/kg/日
			8mg/kg 以上	(母動物) 体重増加量及び摂餌量の減少。(出生児) 体重の減少が哺育期間を通して認められた。	
			16mg/kg	(母動物) 振戦、流涎。	

<sup>\*</sup> 40mg/kg/日投与群のうち1例は、初回投与後に一般状態の悪化(振戦、痙攣、喘鳴、浅速呼吸及び縮瞳)により切迫屠殺したため、同投与群に1例を追加した。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 遺伝毒性試験 (in vitro、マウス)<sup>49)</sup>

復帰突然変異試験(ネズミチフス菌、大腸菌)、マウスリンフォーマ TK 試験(マウスリンパ腫細胞)、染色体異常試験(チャイニーズハムスター卵巣由来細胞)、小核試験(CD-1マウス)において、遺伝毒性は認められなかった。

##### 2) がん原性試験 (マウス、ラット)<sup>50)</sup>

CD-1マウスにガランタミン0、2.5、5、10mg/kg/日を24ヵ月間経口投与した試験において腫瘍の発生率に増加は認められず、がん原性はないものと判断された。また、Wistarラットにガランタミン0、2.5、10、30mg/kg/日を24ヵ月間経口投与した試験においては、10、30mg/kg/日群で下垂体腺腫の発生率の減少、雌性に乳腺腫瘍の発生率の減少、子宮及び子宮頸部の腺がん及びがんの発生率の増加が認められた。これらの所見は薬理作用により脳内アセチルコリン濃度が増加し、下垂体からのプロラクチン分泌が抑制され、血中プロラクチン濃度が減少した結果、エストロゲンが優位になったために生じたと考えられ、ラット特異的な所見であると判断された。

##### 3) 依存性試験 (マウス、ラット)<sup>51)</sup>

CD-1マウスを用いた逃避跳躍行動試験ではガランタミン投与群では異常は認められず、退薬症候である跳躍も認められなかったことから、身体依存性はないものと判断された。また、Wistarラットを用いた薬物弁別試験では、ガランタミン投与によりフェンタニルに対する般化及び拮抗作用を示さず、精神依存性はないものと判断された。

##### 4) 局所刺激性試験

本薬の適用経路は経口投与であるため、局所刺激については評価しなかった。

# X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：レミニール <sup>®</sup> 錠 4mg、錠 8mg、錠 12mg レミニール <sup>®</sup> OD 錠 4mg、OD 錠 8mg、OD 錠 12mg レミニール <sup>®</sup> 内用液 4mg/mL ※注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬・処方箋医薬品 <sup>**</sup> 劇薬・処方箋医薬品 <sup>**</sup> 劇薬・処方箋医薬品 <sup>**</sup>
2. 有効期間又は使用期限	有効成分：ガラントミン臭化水素酸塩、毒薬 有効期間：36 ヶ月	
3. 貯法・保存条件	室温保存	
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取扱いについて	20. 取扱い上の注意 〈製剤共通〉 20.1 小児の手の届かない所に保管すること。 〈OD 錠〉 20.2 高温多湿を避けて保管すること。 〈内用液〉 20.3 凍結を避けて保管すること。	
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等)	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照のこと。	
5. 承認条件等	該当しない	
6. 包装	〈レミニール <sup>®</sup> 錠 4mg〉：56 錠[14 錠(PTP)×4]、140 錠[14 錠(PTP)×10]、100 錠[ボトル、バラ] 〈レミニール <sup>®</sup> 錠 8mg〉：56 錠[14 錠(PTP)×4]、140 錠[14 錠(PTP)×10]、100 錠[ボトル、バラ] 〈レミニール <sup>®</sup> 錠 12mg〉：56 錠[14 錠(PTP)×4]、140 錠[14 錠(PTP)×10]、100 錠[ボトル、バラ] 〈レミニール <sup>®</sup> OD 錠 4mg〉：56 錠[14 錠(PTP)×4]、140 錠[14 錠(PTP)×10] 〈レミニール <sup>®</sup> OD 錠 8mg〉：56 錠[14 錠(PTP)×4]、140 錠[14 錠(PTP)×10] 〈レミニール <sup>®</sup> OD 錠 12mg〉：56 錠[14 錠(PTP)×4]、140 錠[14 錠(PTP)×10] 〈レミニール <sup>®</sup> 内用液 4mg/mL〉：(分包品) 1mL×56 包、2mL×56 包、3mL×56 包	
7. 容器の材質 (1) レミニール <sup>®</sup> 錠 4mg、 錠 8mg、錠 12mg	PTP 包装 PTP：ポリ塩化ビニル、低密度ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔 バラ包装 ボトル：白色の高密度ポリエチレン キャップ：4 mg 錠；黄色の高密度ポリエチレン 8 mg 錠；桃色の高密度ポリエチレン 12mg 錠；白色の高密度ポリエチレン	
(2) レミニール <sup>®</sup> OD 錠 4mg、OD 錠 8mg、 OD 錠 12mg	一次包装：PTP 包装 ポリプロピレン、アルミニウム箔 二次包装：アルミピロー アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	

- (3) レミニール<sup>®</sup>内用液  
4mg/mL
8. 同一成分・同効薬
9. 国際誕生年月日
10. 製造販売承認年月日  
及び承認番号
11. 薬価基準収載年月日
12. 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
13. 再審査結果、再評価  
結果公表年月日及び  
その内容
14. 再審査期間
15. 投薬期間制限医薬品  
に関する情報
16. 各種コード
17. 保険給付上の注意

分包品

アルミラミネートフィルム（ポリプロピレン / ポリエチレンテレフタレート / アルミ箔 / ポリエチレンテレフタレート）

同一成分薬：なし

同効薬：ドネペジル塩酸塩

2000年3月（スウェーデン）

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
レミニール <sup>®</sup> 錠 4mg	2011年1月21日	22300AMX00426000
レミニール <sup>®</sup> 錠 8mg	2011年1月21日	22300AMX00427000
レミニール <sup>®</sup> 錠 12mg	2011年1月21日	22300AMX00428000
レミニール <sup>®</sup> OD錠 4mg	2011年1月21日	22300AMX00429000
レミニール <sup>®</sup> OD錠 8mg	2011年1月21日	22300AMX00430000
レミニール <sup>®</sup> OD錠 12mg	2011年1月21日	22300AMX00431000
レミニール <sup>®</sup> 内用液 4mg/mL	2011年1月21日	22300AMX00432000

2011年3月11日

該当しない

再審査結果公表年月日：2020年9月23日

再審査結果：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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

8年（満了年月：2019年1月）

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レミニール <sup>®</sup> 錠 4mg	120458201	1190019F1028	622045801
レミニール <sup>®</sup> 錠 8mg	120459901	1190019F2024	622045901
レミニール <sup>®</sup> 錠 12mg	120460501	1190019F3020	622046001
レミニール <sup>®</sup> OD錠 4mg	120461201	1190019F4027	622046101
レミニール <sup>®</sup> OD錠 8mg	120462901	1190019F5023	622046201
レミニール <sup>®</sup> OD錠 12mg	120463601	1190019F6020	622046301
レミニール <sup>®</sup> 内用液 4mg/mL	120464301	1190019S1026	622046401

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Zhao Q, et al.: J Clin Pharmacol. 2002; 42: 1002-1010 (J082656) (PMID : 12211216)
- 2) 社内資料：ガラントミンの薬物動態の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.18) (J900463)
- 3) 社内資料：高齢者におけるガラントミンの薬物動態の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.22) (J900464)
- 4) 社内資料：安藤隆康, 他: ガラントミンの国内臨床第 III 相試験 (GAL-JPN-3 試験) (承認時評価資料) (J900469)
- 5) 社内資料：石田 亮, 他: ガラントミンの国内臨床第 III 相試験 (GAL-JPN-5 試験) (承認時評価資料) (J900470)
- 6) 社内資料：安藤隆康, 他: ガラントミンの国内臨床第 III 相長期投与試験 (GAL-JPN-4 試験) (承認時評価資料) (J900471)
- 7) 社内資料：ガラントミンの薬物動態に対する食事の影響試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.11) (J900465)
- 8) 社内資料：ガラントミン OD 錠と錠剤の生物学的同等性試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.16) (J900466)
- 9) 社内資料：ガラントミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.15) (J900467)
- 10) Zhao Q, et al.: J Clin Pharmacol. 2002; 42: 428-436 (J082663) (PMID : 11936568)
- 11) 社内資料：腎機能障害被験者におけるガラントミンの薬物動態の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.25) (J900468)
- 12) 社内資料：Kershaw, P., et al.: ガラントミンの海外臨床第 III 相試験 (GAL-USA-10 試験) (承認時評価資料) (J900472)
- 13) 中村 祐: 老年精神医学雑誌, 21: 685-694, 2010 (J083882)
- 14) Bartus, RT., et al.: Science, 217: 408-417, 1982 (J041089) (PMID : 7046051)
- 15) Coyle, JT., et al.: Science, 219: 1184-1190, 1983 (J085247) (PMID : 6338589)
- 16) Rakonczay, Z.: Acta. Biol. Hung., 54: 183-189, 2003 (J093769) (PMID : 14535624)
- 17) 社内資料：ガラントミンのコリンエステラーゼ阻害作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.1) (J900474)
- 18) 社内資料：ガラントミンのラット脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.1) (J900475)
- 19) 社内資料：Megens, AAHP., et al.: ガラントミンのクロニジン誘発散瞳に対する作用 (J900476)
- 20) 社内資料：ガラントミンのニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.3) (J900477)
- 21) Samochocki M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2003; 305:1024-1036 (J082941) (PMID : 12649296)
- 22) 社内資料：ガラントミンの神経細胞保護作用 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.1.4) (J900478)
- 23) 社内資料：ガラントミンのスナネズミ受動的回避学習試験に対する効果 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.6) (J900479)
- 24) 社内資料：ガラントミンのスナネズミ能動的回避学習試験に対する効果 (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2.2.7) (J900480)
- 25) 社内資料：Wouters, M., et al.: ガラントミンとシメチジン又はラニチジンの相互作用の検討 (GAL-BEL-12 試験) (J900481)
- 26) 社内資料：Velde, VV., et al.: ガラントミンとケトコナゾールの相互作用の検討 (GAL-BEL-7 試験) (J900482)
- 27) 社内資料：Huang, F., et al.: ガラントミンとリスパリドンの相互作用の検討 (GAL-USA-19 試験) (J900483)

- 28) 社内資料：Chin-Kon-Sung, UG., et al.: ガランタミンとワルファリンの相互作用の検討 (GAL-NED-1 試験) (J900484)
- 29) 社内資料：Chin-Kon-Sung, UG., et al.: ガランタミンとジゴキシンの相互作用の検討 (GAL-NED-2 試験) (J900485)
- 30) 社内資料：ガランタミンとパロキセチンの相互作用の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.31) (J900486)
- 31) 社内資料：笠井英史, 他: 日本人及び外国人におけるガランタミンの母集団薬物動態解析 (J900487)
- 32) 社内資料：Piotrovskij, V., et al.: 海外試験におけるガランタミンの母集団薬物動態解析 (J900488)
- 33) 社内資料：Osselaer, NV., et al.: 薬物動態及び絶対的バイオアベイラビリティ (GAL-BEL-4 試験) (J900489)
- 34) 社内資料：ガランタミンの蛋白結合率の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2) (J900490)
- 35) 社内資料：ガランタミンの吸収、代謝及び排泄の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.19) (J900491)
- 36) 社内資料：ガランタミンの脳内移行 (J900492)
- 37) 社内資料：Van Beijsterveldt, L., et al.: ガランタミンの胎児移行 (J900493)
- 38) 社内資料：ガランタミンの組織内濃度 (J900494)
- 39) 社内資料：ガランタミンの代謝の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2) (J900495)
- 40) 社内資料：ガランタミンの代謝酵素の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.2.2) (J900496)
- 41) 日本認知症学会 編: 認知症テキストブック 第1版 (中外医学社), p95, 2008 (J083082)
- 42) 社内資料: ガランタミンとエリスロマイシンの相互作用の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.30) (J900497)
- 43) 黒山政一, 他: 病院薬学, 23: 424, 1997 (J062450)
- 44) 藤田浩志, 他: 救急医学, 16: 363, 1992 (J062451)
- 45) 社内資料：ガランタミンの一般薬理試験 (J900498)
- 46) 社内資料：ガランタミンの単回投与毒性試験 (J900499)
- 47) 社内資料：ガランタミンの反復投与毒性試験 (J900500)
- 48) 社内資料：ガランタミンの生殖発生毒性試験 (J900501)
- 49) 社内資料：ガランタミンの遺伝毒性試験 (J900502)
- 50) 社内資料：ガランタミンのがん原性試験 (J900503)
- 51) 社内資料：ガランタミンの依存性試験 (J900504)
- 52) 社内資料：本間 昭, 他: 老年精神医学雑誌, 22: 333-345, 2011 (承認時評価資料) (J088648)

## 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

本剤は、2000年3月にスウェーデンで承認されて以来、「軽度から中等度のアルツハイマー型認知症」の治療薬として、米国、フランス、英国、ドイツを含む、約70の国と地域で承認されている（2020年2月時点）。

最新の米国の承認情報は以下をご確認ください（2021年11月25日アクセス）。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021615>

最新の英国の承認情報は以下をご確認ください（2021年11月25日アクセス）。

<https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=reminyl>

米国	
会社名	Janssen Pharmaceuticals, Inc.
販売名	RAZADYNE <sup>®</sup> ER 徐放カプセル
剤形・規格	ER(徐放カプセル) 8mg、16mg、24mg
発売年	2004年
効能又は効果	RAZADYNE ER and RAZADYNE* is a cholinesterase inhibitor indicated for the treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer's type.
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"><li>● RAZADYNE ER: recommended starting dosage is 8 mg/day in morning; increase to initial maintenance dose of 16 mg/day after a minimum of 4 weeks. Based on clinical benefit and tolerability, dosage may be increased to 24 mg/day after a minimum of 4 weeks at 16 mg/day.</li><li>● Conversion from RAZADYNE tablets* to RAZADYNE ER should occur at the same daily dosage with the last dose of RAZADYNE tablets* taken in evening and starting RAZADYNE ER once daily treatment the next morning.</li><li>● Take with food; ensure adequate fluid intake during treatment</li><li>● Hepatic impairment: should not exceed 16 mg/day for moderate hepatic impairment; do not use in patients with severe hepatic impairment</li><li>● Renal impairment: should not exceed 16 mg/day for creatinine clearance 9 to 59 mL/min; do not use in patients with creatinine clearance less than 9 mL/min.</li></ul> <p>*米国においては販売中止</p>

英国	
会社名	Shire Pharmaceuticals Limited
販売名	Reminyl 内用液 Reminyl XL 徐放カプセル
剤形・規格	内用液 4mg/mL XL(徐放カプセル) 8mg、16mg、24mg
発売年	内用液：2000年 徐放カプセル：2005年
効能又は効果	<b>Reminyl 内用液</b> Reminyl is indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe dementia of the Alzheimer type. <b>Reminyl XL 徐放カプセル</b> Reminyl XL is indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe dementia of the Alzheimer type.
用法及び用量	<b>Reminyl 内用液</b> <u>Adults/Elderly</u> <b>Before start of treatment</b> The diagnosis of probable Alzheimer type of dementia should be adequately confirmed according to current clinical guidelines. <b>Starting dose</b> The recommended starting dose is 8 mg/day (4 mg twice a day) for 4 weeks. <b>Maintenance dose</b> The tolerance and dosing of galantamine should be reassessed on a regular basis, preferably within 3 months after start of treatment. Thereafter, the clinical benefit of galantamine and the patient's tolerance of treatment should be reassessed on a regular basis according to current clinical guidelines. Maintenance treatment can be continued for as long as therapeutic benefit is favourable and the patient tolerates treatment with galantamine. Discontinuation of galantamine should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present or if the patient does not tolerate treatment. The initial maintenance dose is 16 mg/day (8 mg twice a day) and patients should be maintained on 16 mg/day for at least 4 weeks. An increase to the maintenance dose of 24 mg/day (12 mg twice a day) should be considered on an individual basis after appropriate assessment including evaluation of clinical benefit and tolerability. In individual patients not showing an increased response or not tolerating 24 mg/day, a dose reduction to 16 mg/day should be considered. <b>Treatment withdrawal</b> There is no rebound effect after abrupt discontinuation of treatment (e.g. in preparation for surgery). <b>Reminyl XL 徐放カプセル</b> <u>Adults/Elderly</u> <b>Before start of treatment</b> The diagnosis of probable Alzheimer type of dementia should be adequately confirmed according to current clinical guidelines. <b>Starting dose</b> The recommended starting dose is 8 mg/day for 4 weeks. <b>Maintenance dose</b> The tolerance and dosing of galantamine should be reassessed on a regular basis, preferably within 3 months after start of treatment. Thereafter, the clinical benefit of galantamine and the patient's tolerance of treatment should be reassessed on a regular basis according to current clinical guidelines. Maintenance treatment can be continued for as long as therapeutic benefit is favourable and the patient tolerates treatment with galantamine. Discontinuation of galantamine should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present or if the patient does not tolerate treatment. The initial maintenance dose is 16 mg/day and patients should be maintained on 16 mg/day for at least 4 weeks. An increase to the maintenance dose of 24 mg/day should be considered on an individual basis after appropriate assessment including evaluation of clinical benefit and tolerability. In individual patients not showing an increased response or not tolerating 24 mg/day, a dose reduction to 16 mg/day should be considered. <b>Treatment withdrawal</b>

英国

用法 及び 用量	<p>There is no rebound effect after abrupt discontinuation of treatment (e.g. in preparation for surgery).</p> <p><i>Switching to Reminyl XL prolonged-release capsules from Reminyl tablets or Reminyl oral solution</i></p> <p>It is recommended that the same total daily dose of galantamine is administered to patients. Patients switching to the once-daily regimen should take their last dose of Reminyl tablets or oral solution in the evening and start Reminyl prolonged-release capsules once daily the following morning.</p>
----------------	--

(2021年11月時点)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

【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、治療上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。

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。ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳腺への移行が認められている。

<米国の添付文書（2021年11月時点）>

Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of RAZADYNE ER or RAZADYNE\* in pregnant women. In studies conducted in animals, administration of galantamine during pregnancy resulted in developmental toxicity (increased incidence of morphological abnormalities and decreased growth in offspring) at doses similar to or greater than those used clinically.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of galantamine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of RAZADYNE ER or RAZADYNE\* on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RAZADYNE ER or RAZADYNE\* and any potential adverse effects on the breastfed infant from RAZADYNE ER or RAZADYNE\* or from the underlying maternal condition.

\*米国においては販売中止



	分類
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2021年11月時点)*

\* 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 not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## XIII. 備考

### その他の関連資料

レミニール®内用液 4mg/mL 分包品の排出性

本剤の1包あたりの薬剤排出量 (mL) を求めた。規格毎に3ロットを用い1mL及び3mL 分包品については繰り返し3回、2mL 分包品については3ロット1回の排出量を測定した。1回の試験には10包を用いた。

#### 試験結果

	1mL 分包品	2mL 分包品	3mL 分包品
排出量 (最小値～最大値) mL	1.003～1.052	2.058～2.077	3.056～3.076

下記には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### 錠剤 (4mg 及び 12mg) の粉碎時試験

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ /60% RH	ポリエチレン瓶 (開放, 遮光)	3ヵ月	性状、類縁物質、含量、乾燥減量	4mg 錠ではいずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。12mg 錠では乾燥減量の増加が認められたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
40℃ /75% RH		1ヵ月		

#### OD 錠 (4mg 及び 12mg) の粉碎時試験

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ /60% RH	ポリエチレン瓶 (開放, 遮光)	3ヵ月	性状、類縁物質、含量、乾燥減量	乾燥減量の増加が認められたが、その他の試験項目では経時的な変化は認められなかった。
40℃ /75% RH		1ヵ月		

