

(Donepezil hydrochloride製劑)

衛部藥輸字第027473號

**1. 適應症**

阿茲海默症。

**2. 用法、用量**

本藥須由醫師處方使用。

**2.1 輕度至中度阿茲海默症**

對照性臨床試驗中顯示，Aricept 5 mg 和 10 mg，每日服用一次有效。較高劑量10 mg之臨床效益與5 mg來比較，並無統計學上之顯著差異。然而，依據臨床試驗中群組的平均分數及劑量分析數據，Aricept每日10 mg的劑量，對於某些病人有較好的治療效果。因此，建議應由醫師依病人的情況來決定是否授與10 mg之劑量。

**2.2 重度阿茲海默症**

由輕度至中度阿茲海默症之臨床試驗顯示，經過一週，將劑量調高為10 mg，產生膽素性不良事件的機率比5 mg高。在開放性試驗中，經過六週，將劑量調高時，不良事件的發生率與5 mg相同。由於15天尚未達到穩定狀態，又因劑量調高的速度會影響不良事件的發生率。因統計學之數據可證實每日10 mg之劑量較每日5 mg可提供較佳的臨床效益，故建議由醫師依病人之情況來決定是否授與10 mg之劑量。

**2.3 服藥指示**

Aricept Evess應於晚上服用。Aricept Evess可單獨服用或與食物一起服用。將Aricept Evess藥錠放置於舌頭上，待其崩散後，再用水配服。

**3. 劑型與單位含量**

Aricept Evess為含有10毫克donepezil hydrochloride之圓形錠劑。10毫克口服錠(ODT)為黃色錠劑，一面壓印以毫克為單位之藥錠單位含量(10)，另一面壓印「ARICEPT」。

**4. 禁忌**

對donepezil hydrochloride或piperidine衍生物有過敏反應之病人禁用。

**5. 警語及注意事項****5.1 麻醉**

Aricept為膽素酯酶抑制劑，麻醉時，可能會加強succinylcholine類之肌肉鬆弛作用。

**5.2 心血管症狀**

膽素酯酶抑制劑之藥理作用可能作用在心臟竇房結及房室結。此作用可能以心跳過慢或心臟傳導阻滯等症狀，發生於是否已有心臟傳導異常的病人身上。曾經有使用Aricept發生暈厥之報告。

**5.3 噁心及嘔吐**

Aricept之藥理作用可能造成腹瀉、噁心及嘔吐。每日服用10 mg，上述症狀的發生率較每日服用5 mg為高。

雖然大部份的病例中，這些症狀會短暫出現，然而有時候會持續1-3週，繼續服藥症狀會改善，仍應仔細觀察病人在開始治療及劑量增加時之情況。

**5.4 消化性潰瘍疾病及胃腸道出血**

膽素酯酶抑制劑可能經由增加膽素神經活性，使胃酸分泌增加。因此，病人應小心觀察是否有急性或隱藏性胃腸道出血，尤其是潰瘍危險性的病人，如有潰瘍病史或同時併服非類固醇抗發炎藥物(NSAID)之病人。臨床試驗已經證實每日服用5 mg及每日服用10 mg Aricept與安慰劑相較，消化性潰瘍疾病和胃腸道出血的發生率均未增加。

**5.5 生殖泌尿**

雖然並無Aricept影響生殖泌尿道之臨床試驗，但擬膽素神經作用可能造成膀胱排尿阻塞。

**5.6 神經症狀：抽搐**

擬膽素神經作用可能造成全身性痙攣。然而，阿茲海默症也可能出現抽搐現象。

**5.7 肺部症狀**

膽素酯酶抑制劑具擬膽素神經作用，氣喘及阻塞性肺病之病人應小心給藥。

**6. 不良反應**

下列嚴重不良反應如下及本仿單中其他章節另行討論：

- 心血管症狀 [參閱警語及注意事項 (5.2)]
- 噁心及嘔吐 [參閱警語及注意事項 (5.3)]
- 消化性潰瘍疾病及胃腸道出血 [參閱警語及注意事項 (5.4)]

- 生殖泌尿 [參閱警語及注意事項 (5.5)]
- 神經症狀：抽搐 [參閱警語及注意事項 (5.6)]
- 肺部症狀 [參閱警語及注意事項 (5.7)]

**6.1 臨床試驗之經驗**

因臨床試驗是在廣泛多變之情況下執行，臨床試驗中所觀察到的藥物不良反應發生率可能不能代表實際其他藥物臨床試驗的不良反應發生率相比，且不能真實反應藥之不良反應發生率。

全球執行之臨床試驗中，超過1700位病人服用過Aricept，其中約1200位至少服用3個月，1000位以上至少服用6個月。在美國所進行之對照或非對照組試驗，共約900位病人。每日服用10 mg或3個月，475位服用6個月，116位服藥超過一年，服藥期限由1-1214天。

**輕度至中度阿茲海默症****因不良反應導致停藥**

在臨床試驗中，每日服用Aricept 5 mg之治療組，因不良反應而必須停藥之比率與安慰劑組相似，約為5%。病人接受七日藥物劑量從每日服用5 mg調高至10 mg，停藥之比率增高為13%。

最常導致停藥的不良反應的定義為，至少有2%病人發生，且發生率為安慰劑之兩倍或更高，如表一。

表一、導致輕度至中度阿茲海默症病人停藥之最常見不良反應

不良反應	安慰劑 (n=355) %	5 mg/日 ARICEPT (n=350) %	10 mg/日 ARICEPT (n=315) %
噁心	1	1	3
腹瀉	0	<1	2
嘔吐	<1	<1	2

**最常見之不良反應**

最常見之不良反應定義為，至少有5%病人每日服用10 mg後發生，且發生率為安慰劑之兩倍，大部分可預期是因為Aricept擬膽素性的作用，不良反應包括噁心、腹瀉、失眠、嘔吐、肌肉痙攣、倦怠與食慾減退，症狀通常短暫，不必調整劑量，繼續服藥症狀會改善。

有證據顯示不良反應的發生率與劑量調整的快慢有關。在包含269位病人為期十五週及三十週之開放性試驗中，病人服用安慰劑，於六週內將劑量調高到每日10 mg，不良反應的發生率較一週內劑量調至10 mg為低，與每日服用5 mg相似。

表二說明一週和六週將劑量調高，發生最常見不良反應之比較。

表二、輕度至中度阿茲海默症病人一週和六週調高劑量至每日10 mg，不良反應發生率之比較

不良反應	無劑量調整		一週調整劑量	六週調整劑量
	安慰劑 (n=315) %	5 mg/日 (n=311) %	10 mg/日 (n=315) %	10 mg/日 (n=269) %
噁心	6	5	19	6
腹瀉	5	8	15	9
失眠	6	6	14	6
倦怠	3	4	8	3
嘔吐	3	3	8	5
肌肉痙攣	2	6	8	3
食慾減退	2	3	7	3

表三列出以安慰劑為對照之試驗匯集中，至少有2%服用Aricept 5 mg 或 10 mg的病人所發生之不良反應，且發生率比安慰劑高。一般來說，女性和年齡較大之病人較常發生不良反應。

表三、輕度至中度阿茲海默症之對照臨床試驗匯集中發生的不良反應

不良反應	安慰劑 (n=355) %	Aricept (n=747) %
有任何不良反應發生之病人百分比	72	74
噁心	6	11
腹瀉	5	10
頭痛	9	10
失眠	6	9
不同部位疼痛	8	9
暈眩	6	8
意外	6	7
肌肉痙攣	2	6
倦怠	3	5

嘔吐	3	5
食慾減退	2	4
淤血	3	4
夢境異常	0	3
抑鬱	<1	3
體重減輕	1	3
關節炎	1	2
頻尿	1	2
嗜睡	<1	2
暈厥	1	2

**重度阿茲海默症 (Aricept 5 mg/day 及 10 mg/day)**

在為期至少六個月的臨床試驗中，超過600位重度阿茲海默症病人服用過Aricept，包括三個雙盲安慰劑對照試驗，其中兩個延續進行開放性臨床試驗。

**因不良反應導致停藥**

在對照性臨床試驗中，服用Aricept的病人因不良反應而必須停藥之比率約12%，服用安慰劑的病人約7%。最常導致停藥的不良反應的定義為，至少有2%服用Aricept的病人發生，且發生率為安慰劑的兩倍或更高。最常導致停藥的不良反應為食慾減退(2% vs. 安慰劑組 1%)、噁心(2% vs. 安慰劑組 <1%)、腹瀉(2% vs. 安慰劑組 0%)與尿路感染(2% vs. 安慰劑組 <1%)。

**最常見的不良反應**

最常見之不良反應的定義為，至少有5%服用Aricept的病人發生，而且發生率是安慰劑的兩倍或更高，大部分是因為Aricept的擬膽素性作用，包括腹瀉、食慾減退、嘔吐、噁心與淤血。症狀通常短暫，無須調整劑量，繼續Aricept治療就會消退。

表四匯集列出在安慰劑對照試驗中，至少有2%服用Aricept 5 mg 或 10 mg的病人發生，且發生率比安慰劑組高的不良反應。

表四、重度阿茲海默症之對照性臨床試驗匯集中發生的不良反應

身體系統/不良反應	安慰劑 (n=392) %	Aricept (n=501) %
有任何不良反應發生之病人百分比	73	81
感染	12	13
噁心	9	11
腹瀉	4	10
食慾減退	4	8
嘔吐	4	8
噁心	2	6
失眠	2	5
瘀血	2	5
頭痛	3	4
高血壓	2	3
疼痛	2	3
背痛	2	3
濕疹	2	3
幻覺	1	3
懷有敵意	2	3
肌酸磷酸激酶(Creatine Phosphokinase)增加	1	3
神經質	2	3
發燒	1	2
胸痛	<1	2
精神紊亂	1	2
脫水	1	2
抑鬱	1	2
頭暈	1	2
情緒不穩定	1	2
出血	1	2
高血脂症	<1	2
人格障礙	1	2
暈厥	1	2
嗜睡	1	2
尿失禁	1	2

**6.2 上市後報告**

下列不良反應是在Aricept上市後發現的。因為這些自發性通報的不良反應是來自未知人數的群體，無法確切評估其發生率或與藥物的因果關係。

腹部疼痛、激躁、攻擊性、膽囊炎、精神混亂、痙攣、幻覺、心臟傳導阻滯(所有類型)、溶血性貧血、肝炎、低鈉血症、神經系統癱瘓候群、胰臟炎、皮疹、橫紋肌溶解症、Q-T間期延長及多形性心室頻脈(torsade de pointes)。

**7. 藥物相互作用****7.1 與抗膽素性藥物併用**

因其作用機轉，膽素酯酶抑制劑可能會干擾抗膽素性藥之活性。

**7.2 與擬膽素性作用藥及其他膽素酯酶抑制劑併用**

膽素酯酶抑制劑與succinylcholine、類神經肌肉阻斷劑或膽素性致效劑如bethanechol併用時會加強藥效。

**8. 特殊族群使用****8.1 懷孕****懷孕分級C級**

在懷孕婦女，尚無充足或控制良好的研究。懷孕婦女僅能在治療效益高於對胎兒之危險性時才可以服用本藥。

懷孕大鼠和兔子在胎兒器官生成期間口服給予donepezil，在劑量分別高達每日16 mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>計算，約為人體最大建議劑量[MRHD]每日10 mg/kg的16倍)及每日10 mg/kg (以mg/m<sup>2</sup>計算，約為MRHD的20倍)時不會導致畸胎。大鼠在妊娠晚期和整個泌乳期至斷奶期口服給予donepezil (每日1、3、10 mg/kg)，在最高劑量斷奶後產量增加，並且降低產後4天之後代存活率。以mg/m<sup>2</sup>計算，每日3 mg/kg之無作用劑量(no-effect dose)大約等於MRHD。

**8.2 授乳母親**

Donepezil是否會被分泌至人體乳汁中尚未知悉，授乳婦女服用Aricept時應小心。

**8.3 幼兒使用**

幼兒病人服用Aricept的安全性與療效性尚未確立。

**8.4 老年人使用**

阿茲海默症主要發生於55歲以上的病人。納入Aricept臨床試驗的病人平均年齡為73歲；80%的病人年齡介於65-84歲且49%的病人年齡為75歲或高於75歲。「臨床試驗」段落在中關於有效性及安全性的資料是從這些病人中獲得。在多數不良反應報告中，病人年齡群≥65歲及<65歲並無臨床上顯著差異。

**9. 藥物過量**

藥物過量之治療法不斷更新，任何藥物服用過量時請洽毒物控制中心尋求最佳治療方法。

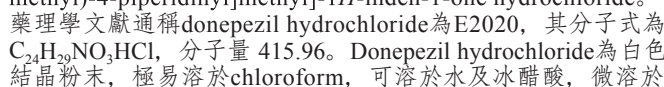
如同一般藥物服用過量，首先給予支持性療法。膽素酯酶抑制劑服用過量時，可能造成膽素性危象、症狀為嚴重性噁心、嘔吐、流涎、流汗、心律徐緩、低血壓、呼吸抑制、虛脫與痙攣。可能會增加肌肉無力之現象，而若呼吸肌嚴重痙攣時，可能造成死亡。Aricept過量時，可用三級胺之antiprinesol當解毒劑，建議靜脈注射atropine sulfate，劑量由1.0-2.0 mg開始，後續的劑量則依臨床效應來調整。曾有報告，其他擬膽素作用藥與四級抗膽素性作用藥如glycopyrrolate併用時，血壓和心率有非典型性反應，Aricept和/或其他代謝物是否能藉由透析法(血液透析、腹膜透析或血液過濾)排除，尚無所知。

與劑量有關之毒性反應，在動物體內包括自主性運動力降低、伏臥的姿勢、步履蹣跚、流涎、陣發性抽搐、呼吸抑制、流涎、瞳孔縮小、顫抖、肌肉顫動和體溫下降。

**10. 組成**

Aricept Evess (donepezil hydrochloride) 是乙醯膽素酯酶之可逆性抑制劑，化學名為(±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-inden-1-one hydrochloride。藥理學文獻通稱donepezil hydrochloride為E2020，其分子式為C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>HCl，分子量415.96。Donepezil hydrochloride為白色結晶粉末，極易溶於chloroform，可溶於水及冰醋酸，微溶於乙醇及acetonitrile，不溶於ethyl acetate及n-hexane。

化學結構為：



Aricept Evess錠可供口服。每粒Aricept Evess錠含有10 mg donepezil hydrochloride。非活性成分包括鹿角菜膠(carrageenan)、甘露醇(mannitol)、無水膠質的二氧化矽(silica colloidal anhydrous)和聚乙烯醇(polyvinyl alcohol)。此外，還含有氧化鐵(ferric oxide)(黃色)作為著色劑。

**11. 臨床藥理學****11.1 作用機轉**

目前認為阿茲海默症認知功能障礙之病因，有一部份是缺乏膽素性神經傳導物質所致。

Donepezil hydrochloride可逆性抑制乙醯膽素酯酶的水解作用，增加乙醯膽素之濃度，因而加強膽素性神經之功能，產生臨床治療效果。尚無證據顯示donepezil會改變失智症病情發展的過程。

**11.2 藥動學**

Donepezil的藥動學在每日一次1-10 mg的劑量範圍內是線性的。Aricept錠的吸收速率和程度不受食物影響。

Aricept Evess (ODT) 10 mg與Aricept 10 mg錠具有生體相等性。Aricept Evess並沒有進行食物影響方面的研究；然而，預期食物對Aricept Evess的影響很小。服用Aricept Evess不用考慮進食與否。

Donepezil排除半衰期為70小時，平均廓清率(CI/F)為0.13-0.19 L/hr/kg。重複給藥後，血漿內之donepezil累積4-7倍，15天內血漿濃度可達穩定狀態，此時，藥物之穩定狀態分佈體積為12-16 L/kg。大約96%之donepezil會與人體血漿蛋白結合，主要是白蛋白(約75%)及alpha<sub>1</sub>-acid glycoprotein(約21%)，濃度範圍為2-1000 ng/mL。

Donepezil以完整藥物或代謝成四種主要代謝物再由尿液排出，其中兩種代謝物仍具藥效，其他還有少許含量較少的代謝物，目前尚未完全確定全部的代謝物。Donepezil經由CYP450 isoenzymes 2D6 與 3A4代謝，再經過glucuronidation。投子經<sup>14</sup>C標定後的藥物，以血漿中藥物放射線含量來表示投與劑量的百分比，完整的donepezil佔53%，6-O-desmethyl donepezil佔11%，後者在體外抑制乙醯膽素酯酶的活性與donepezil相同，在血漿內，其濃度則約與20% donepezil相同。十天後，由尿液及糞便回收之放射線同位素含量分別為總劑量之57%和15%，28%無法回收，尿液回收物中約17%的donepezil未經代謝。檢測CYP2D6基因型亞在阿茲海默症病人中的作用，顯示廓清率在CYP2D6基因為隱性之間有差異。與快速代謝者(extensive metabolizers)比較，緩慢代謝者(poor metabolizers)廓清率降低31.5%，超快速代謝者(ultra-rapid metabolizers)廓清率提高24%。

**肝臟相關疾病**

在一項以十個穩定型酒精性肝硬化病人為對象之試驗，與十位年齡及性別相似之健康受試者比較，Aricept之廓清率降低20%。

**腎臟相關疾病**

在一項以十一位中至重度腎功能受損(CI<sub>cr</sub> < 18 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)病人為對象之試驗，與十位年齡及性別相似的健康受試者比較，Aricept之廓清率並無差異。

**年齡**

尚無正式的試驗探討年齡差異對Aricept藥動學之影響。群體藥動學分析結果呈現出，病人的donepezil廓清率隨年齡的增加而降低。與65歲的受試者比較，90歲的受試者廓清率降低17%，而40歲的受試者廓清率增加33%。年齡對donepezil廓清率的影響可能不具臨床顯著意義。

**性別與種族**

並無特定藥動學試驗來探討性別與種族對Aricept體內配置(disposition)之影響。然而，回溯性藥動學分析及在阿茲海默症病人中測量血漿donepezil濃度的群體藥動學分析，顯示性別與種族(日本及高加索人)對Aricept之廓清率並無重大影響。

**體重**

體重和廓清率之間有相關性。在50公斤到110公斤的體重範圍內，廓清率從7.77 L/h增加到14.04 L/h，70公斤者的廓清率為10 L/h。

**藥物交互作用****Aricept對其他藥物代謝之影響**

尚無體內臨床試驗探討Aricept對其他經由CYP3A4 (如cisapride、terfenadine) 或CYP2D6 (如imipramine) 代謝之藥物的廓清率影響。然而，體外試驗證實donepezil與這些酶的結合率低(平均K<sub>d</sub>值約50-130 μM)，因此，給與donepezil治療性血漿濃度(164 nM)幾乎不會干擾其他藥物代謝。根據體外研究，donepezil在臨床相關濃度下，微小或沒有證據顯示會直接抑制CYP2B6、CYP2C8和CYP2C19。

Aricept是否具有酶誘導力尚未知悉。有正式的藥動學試驗探討Aricept與theophylline、cimetidine、warfarin、digoxin及ketoconazole間的藥物交互作用，但並未觀察到Aricept會影響上述藥物之藥動學。

**其他藥物對Aricept代謝之影響**

Ketoconazole和quinidine分別是CYP450 3A及2D6之強效抑制劑，在體外會抑制donepezil之代謝，然而quinidine是否具有臨床影響仍不明確。在一個以18名健康志願者為對象的七天

交互試驗中，ketoconazole (200 mg q.d.) 增加了36% donepezil (5 mg q.d.) 之平均濃度(AUC<sub>0-24</sub>及C<sub>max</sub>)。此濃度增加的臨床關聯性尚未知悉。

CYP3A之誘導劑(如phenytoin、carbamazepine、dexamethasone、rifampin及phenobarbital) 能增加Aricept之排除速率。正式的藥動學試驗證實同時併用digoxin或cimetidine時，並不會明顯影響Aricept之代謝。

體外研究顯示donepezil不是P-glycoprotein的受質。

與血漿蛋白結合率高之藥物  
本藥(血漿蛋白結合率很高96%)，與其他藥物，如furosemide、digoxin及warfarin在體外藥物量換試驗，濃度0.3-10 μg/mL之Aricept不會影響furosemide (5 μg/mL)、digoxin (2 ng/mL) 及warfarin (3 μg/mL) 與人體白蛋白結合。相同地，furosemide、digoxin及warfarin亦不會影響Aricept與人體白蛋白結合。

**12. 非臨床毒理學****12.1 致癌性、突變性、生殖力損傷**

在一項八十八週的致癌性研究，給予小鼠每日至多180 mg/kg的口服劑量(以mg/m<sup>2</sup>計算，約為每日10 mg之人體最大建議劑量90倍)，或是在一項一百零四週的致癌性研究，給予大鼠每日至多30 mg/kg的口服劑量(以mg/m<sup>2</sup>計算，約為人體最大建議劑量29倍)，沒有證據顯示donepezil具有致癌性。

Donepezil在一系列基因毒性檢測(體外細菌回復突變、體外小鼠淋巴瘤tk、體外染色體畸變和體內小鼠微核)中呈陰性。在雄性和雌性大鼠交配之前和交配期間，以及在雌性大鼠著床期繼續給予大鼠每日至多10 mg/kg(以mg/m<sup>2</sup>計算，約為人體最大建議劑量10倍)的劑量，donepezil並不會影響生殖力。

**12.2 動物毒理學及/或藥理學**

在雌性大鼠的急性神經毒性研究中，與單獨使用memantine相較，口服donepezil併用memantine會導致神經性退化(neurodegeneration)的發生率、嚴重程度和分佈增加。此種無作用濃度的併用與donepezil和memantine的臨床相關血漿濃度有關。

此發現與人類的相關性尚未知悉。

**13. 臨床試驗****13.1 輕度至中度阿茲海默症**

以阿茲海默症之病人為對象的兩項隨機分配、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗結果顯示，對Aricept治療輕度至中度阿茲海默症有效(病人診斷標準，採用NINCDS及DSM



此CIBIC-plus之結果，可以反應單一或多數使用CIBIC-plus為評估之研究之臨床經驗，但不能與其他臨床試驗之CIBIC-plus之結果直接比較。Aricept試驗中採用之CIBIC-plus為半架構之工具，用來評估病人的主要四項功能：全體功能、認知功能、行為與日常生活能力，代表著有經驗的臨床醫師依據他們對病人觀察的結果，再加上由熟悉病人行為的照顧者定期提供資料所作之評估。CIBIC-plus依7點計量表來計分，1分表示「明顯進步」，4分表示「無變化」，7分表示「明顯惡化」。CIBIC-plus尚未有系統地與非使用照顧者提供之資料(CIBIC)或其他全體功能量表評估比較。

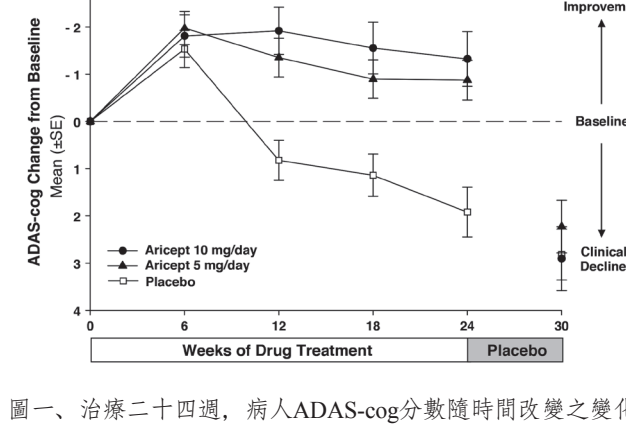
### 三十週試驗

一項為期三十週之試驗，將473位病人隨機分組，分別投與安慰劑、Aricept 5 mg或10 mg，每天一次，前二十四週採用雙盲法，投與藥物治療，後面六週採用單盲法，用安慰劑洗除療效。本試驗之目的為探討每日服用單一劑量的Aricept 5 mg或10 mg之療效，與安慰劑相較。為降低膽素性影響，10 mg治療組在前七天先投與每日5 mg之劑量。

#### 對ADAS-cog之影響

圖一說明三十週後三組病人ADAS-cog分數隨著時間之變化圖。治療二十四週後，每日服用Aricept 5 mg與10 mg之病人與安慰劑組相較，ADAS-cog變化平均值差異分別為2.8與3.1分，此差異具統計學意義。然而，每日服用10 mg，治療有效之病人人數顯然稍多些，但兩種劑量之間的差異並無統計學意義。

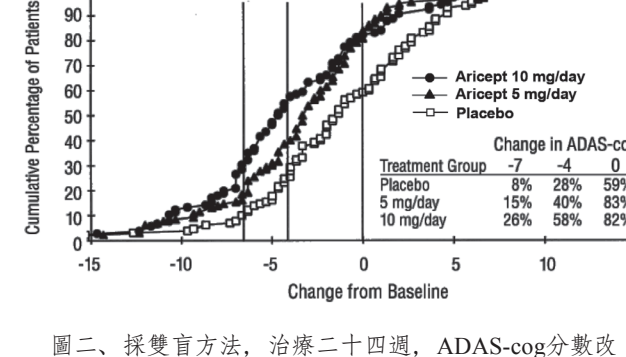
後面六週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量Aricept治療之病人與僅用安慰劑治療30週之病人間，ADAS-cog分數並無差異，顯示停藥六週期間，Aricept之藥效已經減弱，並非是病情改變。並無證據顯示驟然停藥後六週會產生反彈效應。



圖一、治療二十四週，病人ADAS-cog分數隨時間改變之變化圖

圖二說明三組病人服藥後，ADAS-cog分數顯示有改善之病人累計百分比，如X軸所示。測量三種變化(由基礎值下降7分和4分或無變化)來說明藥效，插表說明每組病人治療效果的百分比。

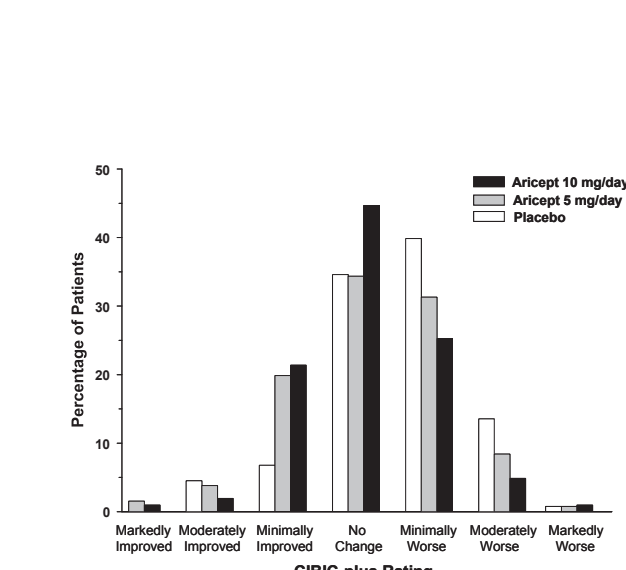
曲線圖說明安慰劑與Aricept治療之病人反應差異性很大，然而，藥物治療組之病人改善較多，有效治療之曲線會左移至安慰劑曲線之左側，當不含藥物或狀況惡化時，曲線會與安慰劑重疊或移至右側。



圖二、採雙盲方法，治療二十四週，ADAS-cog分數改變之病人累計百分比。完成試驗的病人百分比：安慰劑組80%、每日5 mg組85%和每日10 mg組68%。

#### 對CIBIC-plus之影響

圖三以柱狀圖說明服藥二十四週後，三組病人CIBIC-plus分數頻率分佈圖。每日服用Aricept 5 mg與10 mg，與安慰劑組之間的平均值差異分別為0.35與0.39分，此差異具統計學意義，但兩種劑量之間的差異則無統計學意義。



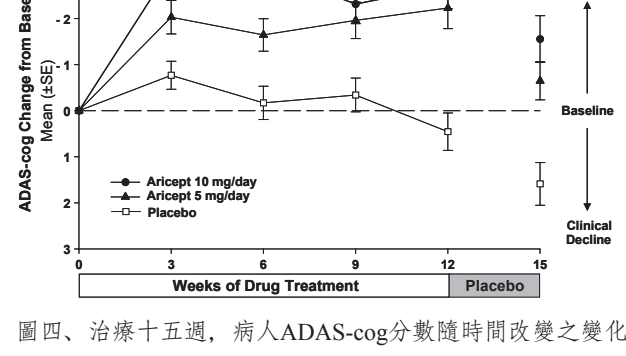
圖三、二十四週時CIBIC-plus分數之出現率分佈

### 十五週試驗

一項為期十五週之試驗，將病人隨機分組，前十二週每日分別投與單一劑量的安慰劑、Aricept 5 mg或10 mg，後面三週投與安慰劑洗除藥效。如同三十週之試驗，為避免產生急性膽素性作用，前七天先用5 mg治療，再調整為每日10 mg。

#### 對ADAS-cog之影響

圖四說明十五週後，三組病人ADAS-cog分數隨著時間之變化圖。治療十二週後，每日服用Aricept 5 mg與10 mg之病人與安慰劑組相較，ADAS-cog變化平均值差異分別為2.7與3.0分，此差異具統計學意義。每日服用10 mg治療有效之病人人數顯然比5 mg劑量組多，然而，兩種劑量間之差異並無統計學意義。

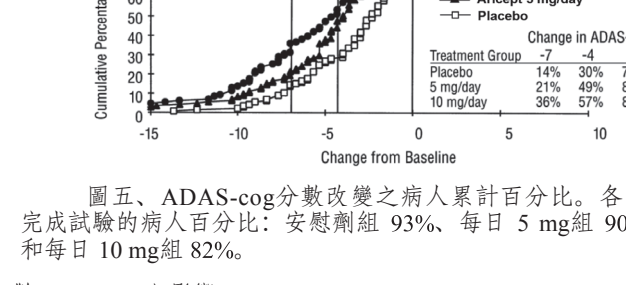


圖四、治療十五週，病人ADAS-cog分數隨時間改變之變化圖

後面三週用安慰劑洗除藥效，兩種劑量Aricept治療之病人的ADAS-cog分數上升，無法Aricept停藥時藥效消失。因安慰劑洗除時間不夠長，無法測量藥效消失之速率，由三十週之試驗可說明停藥六週時，Aricept之藥效會降低。

圖五說明三組病人服藥後，ADAS-cog分數顯示有改善的病人累計百分比，如X軸所示。與三十週試驗相同，同樣選擇三種變化(由基礎值下降7分和4分或無變化)來說明藥效。插表說明每組病人治療結果的百分比。

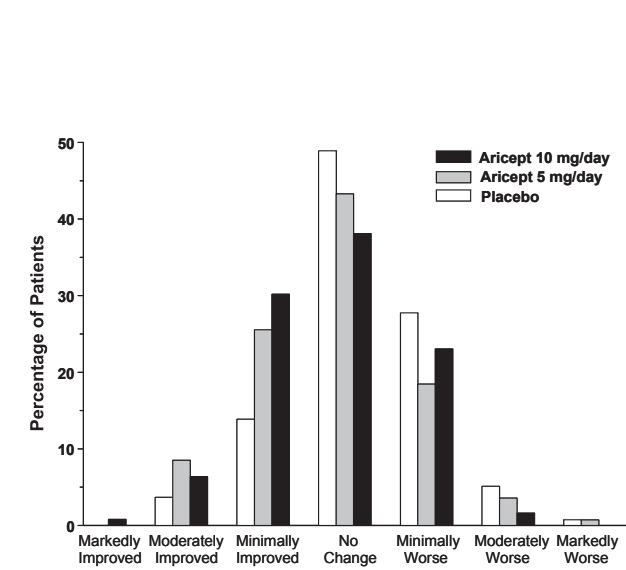
如同三十週試驗結果，曲線圖說明安慰劑或Aricept治療組之病人反應差異性很大，然而Aricept治療組之病人認知功能顯然改善較多。



圖五、ADAS-cog分數改變之病人累計百分比。各組完成試驗的病人百分比：安慰劑組93%、每日5 mg組90%和每日10 mg組82%。

#### 對CIBIC-plus之影響

圖六以柱狀圖說明治療十二週後，三組病人CIBIC-plus分數之頻率分佈圖。第十二週時，每日服用Aricept 5 mg與10 mg，與安慰劑組的平均值差異分別為0.36與0.38分，此差異具統計學意義。



圖六、十二週時CIBIC plus分數之頻率分佈

兩項試驗中，病人年齡、性別及種族差異和Aricept之臨床治療效果無關。

### 13.2 重度阿茲海默症

Aricept以重度阿茲海默症之病患為對象，執行三項雙盲、安慰劑對照之臨床試驗。試驗A2501017於瑞典執行，受試者為特護療養院之病患。試驗E2020-J081-231於日本執行，受試者為居家或療養院(可協助日常生活起居之機構)病患。試驗E2020-A001-315於美國及其他四個國家執行，受試者居住於社區或照護中心。這些試驗項目之滿分及範圍如表五所示。

Domain	Instrument	Study identifier				Totals	
		A2501017	A001-315	J081-231		DON	PBO
		DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=162)	PBO (n=154)	5 mg (n=96)	10 mg (n=90)
Cognition	SIB	109	107	166	155	95	92
	MMSE	109	107	166	155	95	92
Activities of Daily Living	ADCS-ADL-severe	109	107	166	155	95	92
Behavior	NPI	109	107	166	155	95	92
	BEHAVE-AD	109	107	166	155	95	92

參與這些試驗的病患不論男性或女性，年齡皆在50歲以上，且簡式智能量表(MMSE)之分數等於或低於12，並伴隨嚴重之機能性損傷。不同效能評量工具之基準值如表六所示。

表五、Mean baseline values for efficacy measures (ITT) (Studies A2501017, A001-315, J081-231 and pooled data from all three studies)

Study identifier	A2501017		A001-315		J081-231		Totals		
	DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=162)	PBO (n=154)	5 mg (n=96)	10 mg (n=90)	DON (n=370)	PBO (n=366)	
SIB	Mean (SD)	54.4 (23.8)	56.5 (24.1)	64.6 (22.8)	65.2 (24.5)	62.5 (23.2)	56.7 (23.0)	59.6 (24.2)	63.1 (24.3)
MMSE	Mean (SD)	6.1 (3.0)	6.3 (3.1)	7.5 (3.3)	7.5 (3.5)	7.9 (3.4)	7.2 (3.3)	7.0 (3.3)	7.3 (3.4)
ADCS-ADL-severe	Mean (SD)	14.4 (9.2)	14.5 (8.5)	21.2 (11.9)	21.3 (14.3)	26.6 (11.8)	24.5 (11.5)	26.4 (12.5)	23.0 (13.3)
NPI	Mean (SD)	19.0 (15.2)	19.6 (15.8)	22.5 (20.6)	22.1 (19.8)			21.0 (18.6)	21.0 (18.2)
BEHAVE-AD	Mean (SD)					9.6 (7.4)	8.9 (5.9)	8.2 (6.1)	8.9 (5.9)

表七至表十二為三項於重度阿茲海默症之臨床試驗結果。表七及表八顯示認知功能之評量結果(Severe Impairment Battery或Mini-Mental State Examination)。表九為試驗中所用到的整體的評量結果。表十是日常生活能力之評量結果。表十一及表十二為行為能力，試驗A2501017及A001-315之Neuropsychiatric Inventory和試驗J081-231之BEHAVE-AD。

表七

	Study identifier						Totals	
	A2501017		A001-315		J081-231		DON 10 mg	PBO
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO	DON		DON 10 mg	PBO
				5 mg	10 mg			
N	109	107	166	155	95	92	367	363
Baseline, mean (SD)	54.4 (23.8)	56.5 (24.1)	64.6 (22.8)	65.2 (24.5)	62.5 (23.2)	56.7 (23.0)	59.6 (24.2)	63.1 (24.3)
End point, mean (SD)	57.9 (26.8)	54.2 (26.6)	65.0 (25.8)	60.5 (27.6)	64.9 (23.2)	61.8 (25.8)	62.1 (26.2)	59.2 (26.8)
Change, LS mean (SE)	3.4 (1.5)	-2.2 (1.5)	1.2 (0.2)	-5.1 (1.0)	2.5 (1.0)	4.7 (1.1)	-4.2 (0.9)	2.6 (0.9)
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.0076		0.0001		< 0.001	< 0.001		< 0.0001

See Report A2501017 Text Table 9; Report E2020-A001-315 Text Table 10; Report E2020-J081-231 Text Table 11.4.1-1, section 5.3.5.3.1 Table 3.1.0, Table 3.1.0.a, Text Table 2.

<sup>a</sup> Analysis of covariance  
<sup>b</sup> SIB, Severe Impairment Battery; ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

表八

	Study identifier			
	A2501017		A001-315	
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO
N	95 <sup>a</sup>	98 <sup>a</sup>	167 <sup>b</sup>	157 <sup>b</sup>
Baseline, mean (SD)	5.8 (3.1)	6.3 (3.0)	7.5 (3.2)	7.5 (3.5)
N	95	98	150	141
End point, mean (SD)	7.3 (5.1)	6.5 (4.6)	8.1 (5.1)	7.6 (4.7)
change, LS mean (SE)	1.5 (0.4)	0.1 (0.4)	0.7 (0.3)	0.0 (0.3)
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.009		0.0267	

See Report A2501017 Text Table 14; Report E2020-A001-315 Text Table 15  
<sup>a</sup> Subjects who had both baseline and post baseline assessments  
<sup>b</sup> Subjects who had baseline assessments

<sup>c</sup> Analysis of covariance with baseline score as a covariate.  
 MMSE, Mini-Mental State Examination; ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

表九

	Study identifier					
	A2501017 <sup>a</sup>		A001-315 <sup>b</sup>		J081-231 <sup>b</sup>	
	DON 10 mg (n=111)	PBO (n=107)	DON 10 mg (n=162)	PBO (n=154)	5 mg (n=96)	10 mg (n=90)
Marked improvement, n (%)	7 (6.3)	2 (1.9)	4 (2.5)	3 (1.9)	0	0
Moderate improvement, n (%)	23 (20.7)	17 (15.9)	6 (3.7)	1 (0.6)	4 (4.2)	7 (7.8)
Minimal improvement, n (%)	29 (26.1)	22 (20.6)	35 (21.6)	31 (20.1)	27 (28.1)	35 (38.9)
No change, n (%)	29 (26.1)	39 (36.4)	62 (38.3)	45 (29.2)	26 (27.1)	20 (22.2)
Minimal decline, n (%)	13 (11.7)	20 (18.7)	29 (17.9)	49 (31.8)	30 (31.3)	19 (21.1)
Moderate decline, n (%)	9 (8.1)	6 (5.6)	22 (13.6)	19 (12.3)	9 (9.4)	9 (10.0)
Marked decline, n (%)	1 (0.9)	1 (0.9)	4 (2.5)	6 (3.9)	0	0
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.055		0.091		0.151	0.003

See Report A2501017 Text Table 15; A001-315 Appendix Table 4.2.3; Report J081-231, Text Table 11.4.1-2

<sup>a</sup> CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement  
<sup>b</sup> CIBIC+, Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input  
<sup>c</sup> Cochran-Mantel-Haenszel row means score test  
 ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo

表十

	Study identifier					
	A2501017		A001-315		J081-231	
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO	5 mg	10 mg
Baseline						
n	109 <sup>a</sup>	107	162	152	96	90
Mean (SD)	14.4 (9.1)	14.0 (8.5)	21.7 (11.7)	26.7 (14.1)	26.6 (11.7)	24.5 (12.0)
End point						
n	109	107	151	140	96	90
Mean (SD)	13.0 (9.4)	11.0 (8.3)	25.5 (12.8)	24.8 (14.6)	26.5 (11.7)	24.3 (12.2)
Change, LS mean (SE)	-1.4 (0.5)	-3.0 (0.5)	-1.8 (0.5)	-2.5 (0.6)	-0.1 (0.6)	-0.3 (0.6)
Treatment difference	1.7		0.7		1.0	0.8
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.029		0.357		0.093	0.148

See Report A2501017 Text Table 9; Report E2020-A001-315 Text Table 16; Report E2020-J081-231, Text Table 11.4.1-5

<sup>a</sup> 2 patients in the ITT population did not have post-baseline ADCS-ADL-severe assessments and are not included in the ADCS-ADL-severe analysis

<sup>b</sup> Analysis of covariance  
 ADL-severe, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory for severe Alzheimer's disease; ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

表十一

	Study identifier			
	A2501017		A001-315	
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO
Baseline				
n	109	107	166	157
Mean (SD)	19.0 (15.2)	19.6 (15.8)	22.7 (20.6)	22.2 (19.4)
End point				
n	109	107	153	144
Mean (SD)	15.9 (15.5)	17.8 (17.3)	21.1 (19.4)	19.9 (20.4)
Change, LS mean (SE)	-3.2 (1.3)	-1.7 (1.4)	-1.9 (1.3)	-3.3 (1.4)
Treatment difference	-1.5		1.4	
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.43		0.46	

See Report J081-231, Post Text Table 13.4.2.7; Report E2020-A001-315, Post Text Table 5.2.1

<sup>a</sup> Analysis of covariance with baseline score as a covariate.  
 NPI, neuropsychiatric inventory; ITT-LOCF, intent-to-treat last observation carried forward; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

表十二

	Study identifier			
	A2501017		A001-315	
	DON 10 mg	PBO	DON 10 mg	PBO
Baseline				
n	109	107	166	157
Mean (SD)	19.0 (15.2)	19.6 (15.8)	22.7 (20.6)	22.2 (19.4)
End point				
n	109	107	153	144
Mean (SD)	15.9 (15.5)	17.8 (17.3)	21.1 (19.4)	19.9 (20.4)
Change, LS mean (SE)	-3.2 (1.3)	-1.7 (1.4)	-1.9 (1.3)	-3.3 (1.4)
Treatment difference	-1.5		1.4	
P-value vs. placebo <sup>a</sup>	0.43		0.46	

See Report J081-231, Text Table 11.4.1-4  
<sup>a</sup> Analysis of covariance  
 BEHAVE-AD, behavioural pathology in Alzheimer's disease scale; ITT, intent-to-treat; DON, donepezil; PBO, placebo; SD, standard deviation; LS, least squares; SE, standard error of the mean.

試驗A2501017及E2020-J081-231依據事前定義之療效指標判定為陽性(positive)試驗，因為服用Aricept病患的療效與安慰劑組比較具統計學意義。試驗E2020-A001-315則為支持性(supportive)試驗，因為只在二個主要療效指標中之一個顯示統計學意義。

### 14. 包裝與儲存方法

愛憶欣口崩錠(Aricept Evess)為含有10毫克donepezil hydrochloride之圓形錠劑。

愛憶欣口崩錠10毫克為黃色錠劑，一面壓印以毫克為單位之藥錠單位含量(10)，另一面壓印「ARICEPT」。28粒鋁箔盒裝。

#### 儲存方式

30°C以下儲存。

製造廠: BUSH Pharmaceuticals Ltd., Busto Arsizio Factory 950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken, Japan

分裝及包裝廠: Eisai Manufacturing Ltd. European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, United Kingdom

藥商: Eisai 衛采製藥股份有限公司 台北市長安東路一段18號9樓

製訂版本日期: 2018年08月01日

- (1) US PI (02/2016);
- (2) 適應症、用法、用量及臨床試驗之重度