

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」**ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」****ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」**

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）		
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	ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」： 1錠中ドネペジル塩酸塩（日局）3mgを含有 ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」： 1錠中ドネペジル塩酸塩（日局）5mgを含有 ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」： 1錠中ドネペジル塩酸塩（日局）10mgを含有		
一般名	和名：ドネペジル塩酸塩（JAN） 洋名：Donepezil Hydrochloride（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日		錠 3mg、錠 5mg	錠 10mg
	製造販売承認年月日	2011年 7月 15日	2013年 8月 15日
	薬価基準収載年月日	2011年 11月 28日	2013年 12月 13日
	販売開始年月日	2011年 11月 28日	2013年 12月 13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php		

本 IF は 2024 年 9 月改訂（第 2 版）の電子添文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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 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 2018」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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
2. 製品の治療学的特性	1	9. 溶出性	8
3. 製品の製剤学的特性	1	10. 容器・包装	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	11. 別途提供される資材類	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	12. その他	13
6. RMPの概要	2		
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	14
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	14
(1) 和名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	14
(2) 洋名	3	3. 用法及び用量	15
(3) 名称の由来	3	4. 用法及び用量に関連する注意	15
2. 一般名	3	5. 臨床成績	16
(1) 和名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	16
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 臨床薬理試験	16
(3) ステム	3	(3) 用量反応探索試験	16
3. 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	16
4. 分子式及び分子量	3	1) 有効性検証試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	3	2) 安全性試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	16
		(6) 治療的使用	21
		1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	21
		2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	21
		(7) その他	21
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 物理化学的性質	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
(1) 外観・性状	4	2. 薬理作用	22
(2) 溶解性	4	(1) 作用部位・作用機序	22
(3) 吸湿性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(3) 作用発現時間・持続時間	22
(5) 酸塩基解離定数	4		
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	23
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	23
		(3) 中毒域	25
IV. 製剤に関する項目	5	(4) 食事・併用薬の影響	25
1. 剤形	5	2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1) 剤形の区別	5	(1) 解析方法	25
(2) 製剤の外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	25
(3) 識別コード	5	(3) 消失速度定数	25
(4) 製剤の物性	5	(4) クリアランス	26
(5) その他	5	(5) 分布容積	26
2. 製剤の組成	6	(6) その他	26
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6		
(2) 電解質等の濃度	6		
(3) 熱量	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C.V.	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチターゼ
Kel	—	消失速度係数
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1 分の間での回転数
S.D.	Standard Deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half -life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドネペジル塩酸塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型認知症治療剤として、本邦では1999年11月に上市されている。ドネペジル塩酸塩錠3mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩錠5mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成17年3月31日付薬食発第0331015号に基づき、規格及び試験方法を設定して、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011年7月に承認を取得し、2011年11月より販売を開始した。

その後、高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・効果の追加の一部変更承認申請を行い、2013年6月に承認された。

また、ドネペジル塩酸塩錠10mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成17年3月31日付薬食発第0331015号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2013年8月に承認を取得し、2013年12月より販売を開始した。

さらに、レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制の効能・効果及び用法・用量を追加する一部変更承認申請を行い、2019年3月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬はアセチルコリン（ACh）の分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を可逆的に阻害することにより、脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活させることにより、アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の中核症状である認知機能障害の進行を抑制する。（「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 重大な副作用として、QT延長、心室頻拍（Torsade de pointesを含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、失神、心筋梗塞、心不全、消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害、錐体外路障害、悪性症候群（Syndrome malin）、横紋筋融解症、呼吸困難、急性膵炎、急性腎障害、原因不明の突然死、血小板減少が報告されている。（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」

(2)洋名

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 3mg 「DSEP」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg 「DSEP」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 10mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ドネペジル塩酸塩 (JAN)

(2)洋名(命名法)

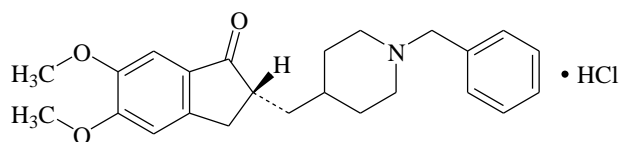
Donepezil Hydrochloride (JAN)

Donepezil (INN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₉NO₃·HCl

分子量：415.95

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：OHK8991 (ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」)

開発番号：OHK8992 (ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」)

開発番号：OHK8996 (ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

日本薬局方ドネペジル塩酸塩の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応(2)

定量法：

日本薬局方ドネペジル塩酸塩の定量法による。

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

本剤はフィルムコーティング錠である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」	フィルムコーティング錠	黄色			
			7.1	3.7	140
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」	フィルムコーティング錠	白色			
			7.1	3.7	140
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」	フィルムコーティング錠	赤橙色			
			8.6	5.0	280

(3) 識別コード

販売名	識別コード	表示部位
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」	ドネペジル 3 DSEP	錠剤表面
	ドネペジル 3 第一三共エスファ	錠剤裏面
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」	ドネペジル 5 DSEP	錠剤表面
	ドネペジル 5 第一三共エスファ	錠剤裏面
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」	ドネペジル 10 DSEP	錠剤表面
	ドネペジル 10 第一三共エスファ	錠剤裏面

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	1錠中の有効成分	添加剤
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」	1錠中に 日本薬局方ドネペジル塩酸塩 3mg を含有	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」	1錠中に 日本薬局方ドネペジル塩酸塩 5mg を含有	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」	1錠中に 日本薬局方ドネペジル塩酸塩 10mg を含有	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱 量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1)加速条件下での安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」、ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」及びドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	3mg錠〔黄色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
	5mg錠〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
	10mg錠〔赤橙色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験：紫外可視吸収スペクトル〔※1〕		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値15%以内〕		適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15分間に80%以上溶出〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2 （平均含有率（%）±C.V.）	3mg錠	101.2±0.3	102.3±0.7	101.4±0.9	100.6±0.4
	5mg錠	100.2±0.4	101.1±0.4	100.3±0.4	99.5±0.6
	10mg錠	99.6±0.3	101.0±0.7	99.7±0.5	100.4±0.6

※1：波長228～232nm、269～273nm及び313～317nmに吸収の極大を示す。

※2：3Lotの平均値

バラ包装（5mg錠）

試験項目〔規格値〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	5mg錠〔白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験：紫外可視吸収スペクトル〔※1〕		適	適	適	適
製剤均一性試験〔判定値15%以内〕		適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15分間に80%以上溶出〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕※2（平均含有率（%）±C.V.）		100.2±0.4	100.5±0.4	100.4±0.5	100.3±0.4

※1：波長228～232nm、269～273nm及び313～317nmに吸収の極大を示す。

※2：3Lotの平均値

(2)無包装状態での安定性試験

ドネペジル塩酸塩錠3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩錠5mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩錠10mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、溶出性、純度、定量、硬度〕を行った。

試験条件		結果		
		錠3mg「DSEP」	錠5mg「DSEP」	錠10mg「DSEP」
温度	40℃、遮光、密栓、3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	25℃、75%RH、遮光、開放、3ヵ月	硬度やや低下	硬度やや低下	硬度やや低下
光	総照射量120万Lux・hr	硬度やや低下	硬度やや低下	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

(1) 公的溶出試験

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」は日本薬局方医薬品各条に定められたドネペジル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認された。

溶出規格					試験結果 (%)
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率	
3mg	pH6.8	50rpm	15分	80%以上	93.7~108.4
5mg	pH6.8	50rpm	15分	80%以上	93.1~104.3
10mg	pH6.8	50rpm	15分	80%以上	86.4~101.6

(2) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

1) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH4.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】、【pH1.2、100rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

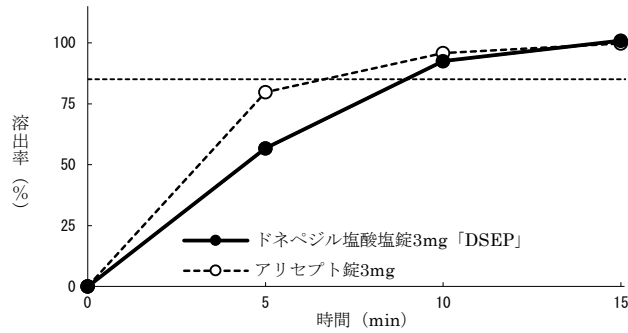
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

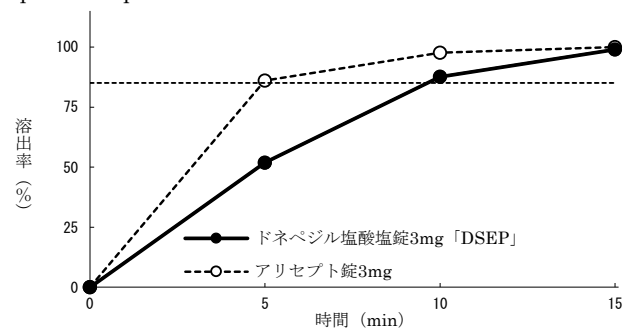
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」の溶出条件)
		ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」	アリセプト錠 3mg	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	100.9	99.7	1.2	≥85%又は±15%
	pH4.0	15	99.0	100.0	1.0	
	pH6.8	15	99.1	100.3	1.2	
	水	15	96.7	100.5	3.8	
100rpm	pH1.2	15	104.5	102.8	1.7	

(溶出曲線)

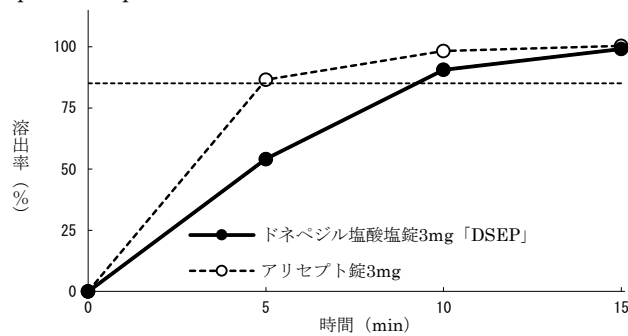
pH1.2/50rpm



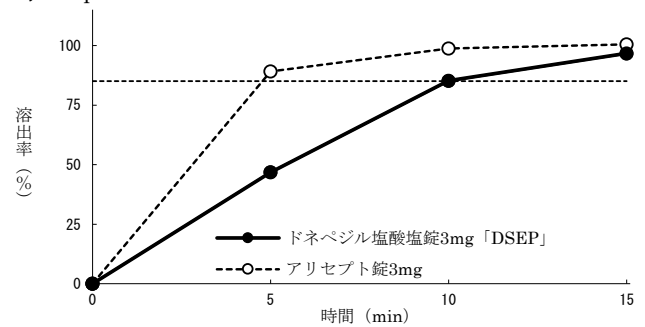
pH4.0/50rpm



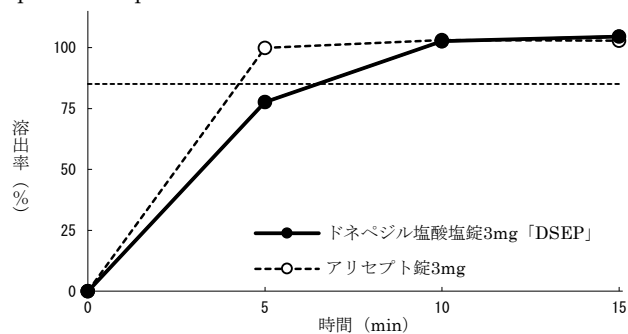
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH1.2/100rpm



2) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

IV. 製剤に関する項目

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】、【pH6.8、100rpm】：
標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

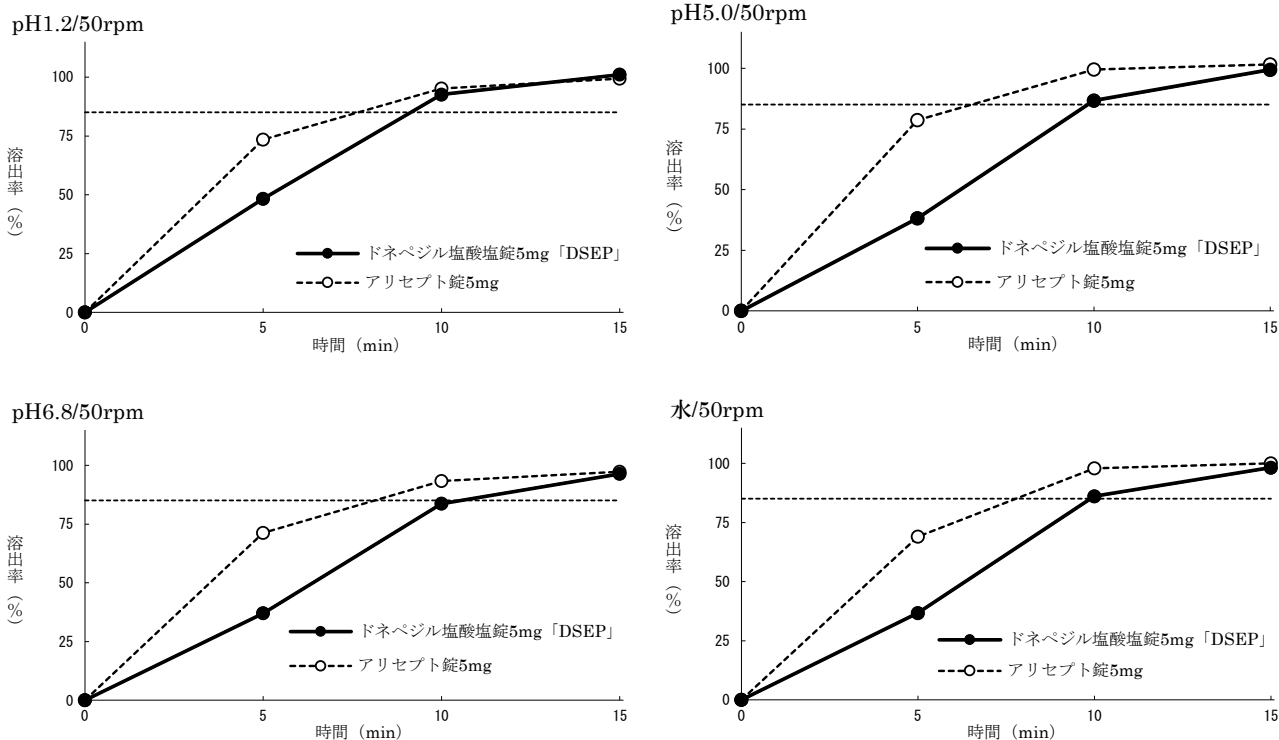
試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

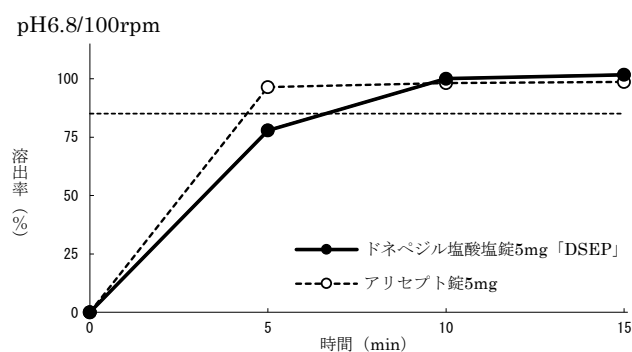
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（ドネペジル塩酸塩錠5mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (ドネペジル塩酸塩錠5mg「DSEP」の溶出条件)
			ドネペジル塩酸塩錠5mg「DSEP」	アリセプト錠5mg	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	101.1	99.4	1.7	適	≥85%又は±15%
	pH5.0	15	99.4	101.6	2.2	適	
	pH6.8	15	96.4	97.3	0.9	適	
	水	15	98.2	100.0	1.8	適	
100rpm	pH6.8	15	101.7	98.6	3.1	適	

(溶出曲線)





3) ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

判定基準：

ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】、【pH6.8、100rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

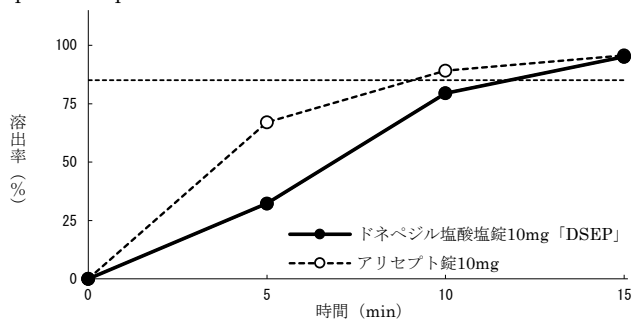
試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

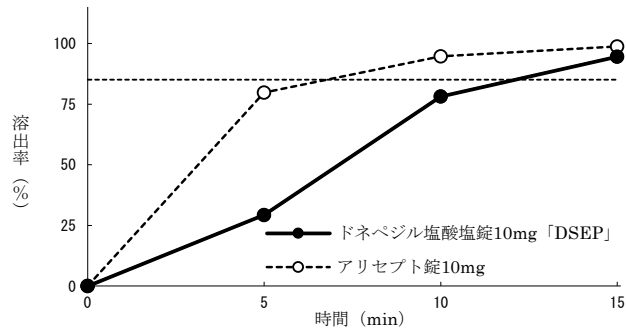
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」の溶出条件)
		ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」	アリセプト錠 10mg	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	15	95.1	95.7	0.6	≥85%又は±15%
	pH5.0	15	94.5	98.8	4.3	
	pH6.8	15	97.2	92.8	4.4	
	水	15	95.6	96.7	1.1	
100rpm	pH6.8	15	101.3	99.6	1.7	

(溶出曲線)

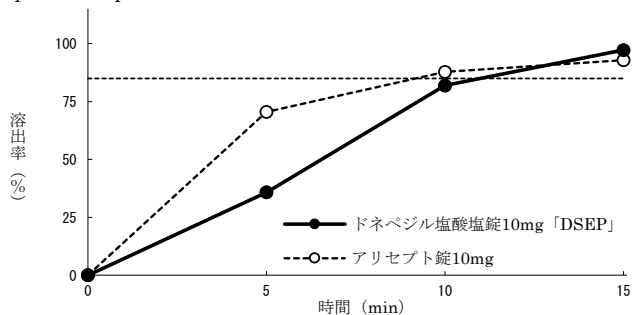
pH1.2/50rpm



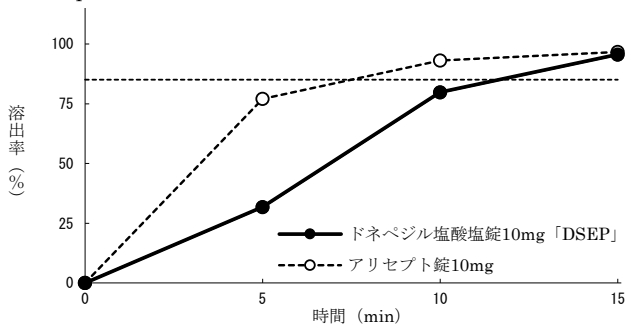
pH5.0/50rpm



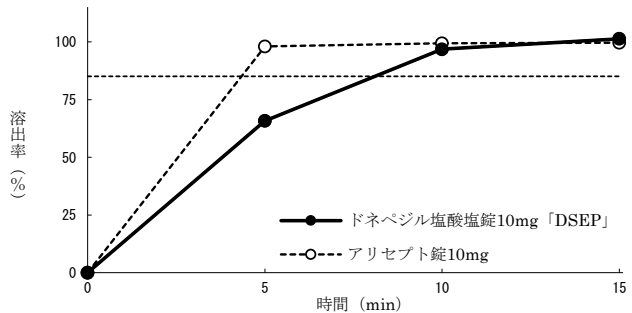
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包装

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」:	(PTP)	28錠 (14錠×2)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」:	(PTP)	56錠 (14錠×4)
	(プラスチックボトル:バラ)	100錠
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」:	(PTP)	56錠 (14錠×4)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装 :

P T P :ポリプロピレン、アルミ箔

ピロー :ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

個装箱 :紙

バラ包装 :

ボトル :ポリエチレン

キャップ :ポリエチレン

個装箱 :紙

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

- 5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- ##### <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>
- 5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- ##### <レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制>
- 5.5 本剤は、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。
- 5.6 精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。[17.1.3、17.1.4、17.2.1 参照]

解説：

- 5.1 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性神経系の賦活によりアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の症状を改善することを目的としており、病態そのものの進行を抑制する薬剤ではない。
- 5.2 本剤のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症に対する有効性は臨床試験により確認されている。しかし、他の認知症性疾患での認知機能、全般臨床症状に対する成績は得られていない。
- 5.3 他の治療法で治療可能な認知症性疾患患者への投薬を避けるために設定した。
- ##### <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>
- 5.4 本剤の臨床試験ではアルツハイマー型認知症患者を対象に実施され、効果が認められたものであり、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- ##### <レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制>
- 5.5 レビー小体型認知症の診断基準に基づき適切に診断された患者にのみ使用すること。投与開始後に改めて有効性評価を行い、有効性が認められる患者のみ投与を継続すること。
- 5.6 臨床試験、製造販売後臨床試験において、レビー小体型認知症の精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する有効性は示されていない。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量

6. 用法及び用量

＜アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制＞

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

＜レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制＞

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

投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始12週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。
- 7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
- 7.3 医療従事者、家族など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患者を対象とした先発品の後期臨床第Ⅱ相試験において、5mg (n=64)、3mg (n=64) 又はプラセボ (n=59) を1日1回12週間経口投与する並行群間二重盲検比較試験を行った。その結果、5mg群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に有効であるが、5mg群でみられた急性の消化器症状を防ぐ目的で、投与初期は低用量から開始することが望ましいと考えられた³⁾。
- 7.2 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加時に実施した先発品の臨床試験では、10mg投与群における消化器系副作用に関する発現率が高く、また、10mg増量後の比較的短い時間で消化器系副作用が発現している。このため、高度アルツハイマー型認知症の患者に対して本剤を10mgに増量する場合には、消化器系の症状に注意することが必要と考えられた。

[参考] 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加に向けて実施した先発品の臨床試験（国内 231 試験）における消化器系副作用の発現時期別状況

投与期間	0 週	2 週	6 週	8 週	16 週	24 週
投与群	プラセボ群	← 3mg →		← 5mg →	← 10mg →	
	5mg 群	← 3mg →		← 5mg →	← 10mg →	
	10mg 群	← 3mg →		← 5mg →	← 10mg →	
消化器系副作用 発現状況		2 週未満	2 週以上 6 週未満	6 週以上 8 週未満	8 週以上 16 週未満	16 週以上 24 週未満
プラセボ群		2 (1.9) n=105	2 (1.9) n=105	0 n=102	5 (5.1) n=99	0 n=88
5mg 群		3 (3.0) n=101	2 (2.0) n=98	1 (1.0) n=96	3 (3.2) n=94	0 n=92
10mg 群		9 (9.4*) n=96	5 (5.3) n=94	11 (12.5*) n=88	4 (4.6) n=87	3 (3.9) n=77

数値は例数、（ ）は%、n：解析対象例数
*プラセボ群と比較して有意差あり（2 週未満：p=0.028、6 週以上 8 週未満：p<0.001；Fisher の直接確率法）

7.3 本剤投与の際には、医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

<軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症>

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 268 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 5mg（3mg/日を 1 週間投与後、5mg/日を 23 週間投与）又はプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において 5mg 群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は 5mg 群 17%、プラセボ群 13%、「軽度悪化」以下の割合は 5mg 群 17%、プラセボ群 43%であった。

最終全般臨床症状評価

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分 (%)	(17)		(34)	(31)	(17)				
10mg	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分 (%)	(13)		(9)	(36)	(43)				

認知機能の評価する ADAS-Jcog 得点の経時変化を表に示す（最終解析対象：205 例）。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の 5mg 群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は 2.44 点であった。

ADAS-Jcog の経時変化

評価時期	投与群	0 週からの変化量 ^{※1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※2}
12 週	5mg	-3.03±0.47 (106)	—
	プラセボ	-0.84±0.50 (101)	2.19
24 週	5mg	-3.07±0.50 (96)	—
	プラセボ	-0.11±0.56 (86)	2.96
最終 ^{※3}	5mg	-2.70±0.48 (107)	—
	プラセボ	-0.26±0.52 (98)	2.44

（マイナス値は改善を示す。）

重症度評価尺度である CDR の経時変化を表に示す（最終解析対象：228 例）。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた^{4,5)}。

CDR 合計点の経時変化

評価時期	投与群	0 週からの変化量 ^{※1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※2}
12 週	5mg	-0.12±0.08 (113)	—
	プラセボ	0.23±0.10 (109)	0.35
24 週	5mg	-0.14±0.13 (104)	—
	プラセボ	0.72±0.17 (95)	0.86
最終 ^{※3}	5mg	-0.10±0.12 (116)	—
	プラセボ	0.75±0.15 (112)	0.85

（マイナス値は改善を示す。）

※1)： [各評価時期の値] - [0 週の値]

※2)： [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値] - [5mg 群の 0 週からの変化量の平均値]

※3)： 最終時は原則として 24 週時の評価としたが、中止・脱落例については、12 週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

<高度のアルツハイマー型認知症>

17.1.2 国内第Ⅱ相試験

高度のアルツハイマー型認知症患者 302 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日を 18 週間投与)、5mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 22 週間投与) 又はプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus (全般的臨床症状評価) において 10mg 群はプラセボ群と比較して有意に優れていた (最終解析対象: 287 例)。

最終時の CIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価する SIB 得点の最終時の変化量を表に示す (最終解析対象: 290 例)。投与開始時との得点差の平均では、5mg 群、10mg 群それぞれ、6.7 点、9.0 点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた^{6,7)}。

最終時^{*1)}の SIB

投与群	0 週からの変化量 ^{*2)}	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 ^{*3)}
10mg	4.7±1.1 (92)	9.0
5mg	2.5±1.0 (96)	6.7
プラセボ	-4.2±1.0 (102)	—

(プラス値は改善を示す。)

※1: 最終時は原則として 24 週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2: [最終の値] - [0 週の値]

※3: [各投与群の 0 週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値]

<レビー小体型認知症>

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

レビー小体型認知症患者 (MMSE 得点: 10 点以上 26 点以下) 140 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日を 6 週間投与)、5mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 10 週間投与)、3mg 又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。全般臨床症状を評価する CIBIC plus において、3mg 群、5mg 群、10mg 群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時の CIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
	例数								
10mg	例数	1	3	13	8	1	0	0	26
	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	
5mg	例数	5	5	10	4	2	2	0	28
	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	
3mg	例数	1	5	14	6	1	0	1	28
	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	
プラセボ	例数	0	1	8	5	10	3	0	27
	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	

認知機能を評価する MMSE 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg 群、5mg 群、10mg 群それぞれ 1.8 点、4.1 点、2.8 点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}の MMSE

投与群	0 週からの変化量 ^{*2}	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 ^{*3}
10mg	2.3±3.2 (30)	2.8
5mg	3.5±3.2 (30)	4.1
3mg	1.2±3.8 (30)	1.8
プラセボ	-0.6±2.7 (28)	—

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI-2 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg 群、5mg 群、10mg 群それぞれ-2.4 点、-3.6 点、-5.2 点であり、5mg 群、10mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}の NPI-2

投与群	0 週からの変化量 ^{*2}	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 ^{*3}
10mg	-5.1±4.6 (31)	-5.2
5mg	-3.4±3.9 (30)	-3.6
3mg	-2.2±6.1 (30)	-2.4
プラセボ	0.2±4.0 (28)	—

(マイナス値は改善を示す。)

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない^{8,9)}。 [5.6 参照]

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

レビー小体型認知症患者 (MMSE 得点: 10 点以上 26 点以下) 142 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日を 6 週間投与)、5mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 10 週間投与) 又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価する MMSE 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg 群、10mg 群それぞれ 0.8 点、1.6 点であり、10mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{※1}の MMSE

投与群	0 週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※3}
10mg	2.2±0.4 (49)	1.6
5mg	1.4±0.5 (43)	0.8
プラセボ	0.6±0.5 (44)	—

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI-2 得点の最終時の変化量では、5mg 群、10mg 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。

最終時^{※1}の NPI-2

投与群	0 週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※3}
10mg	-2.8±0.5 (49)	-0.7
5mg	-1.8±0.6 (45)	0.4
プラセボ	-2.1±0.6 (44)	—

(マイナス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として 12 週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0 週の値]

※3：[各投与群の 0 週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない¹⁰⁾。[5.6 参照]

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 レビー小体型認知症患者を対象とした国内製造販売後臨床試験

レビー小体型認知症患者 (MMSE 得点: 10 点以上 26 点以下) を対象に、ドネペジル塩酸塩錠 10mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日又は減量時 5mg/日を 6 週間投与) 又はプラセボを 12 週間投与する治療期 (二重盲検プラセボ対照) と、治療期を完了した被験者にドネペジル塩酸塩錠 10mg (治療期ドネペジル塩酸塩群では 10mg/日又は減量時 5mg/日、治療期プラセボ群では 3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、その後は 10mg/日又は減量時 5mg/日) を 48 週間投与する継続投与期 (非盲検非対照) からなる製造販売後臨床試験を実施した。治療期では 160 例にドネペジル塩酸塩又はプラセボが投与され、主要評価項目である治療期における最終評価時の全般臨床症状 (CIBIC plus 総合評価) の分布において、プラセボ群とドネペジル塩酸塩群との間に有意差は認められなかった (p=0.408、2 標本 Wilcoxon 検定、最終解析の有意水準は両側 0.046)。

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
	ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	22	17	19	5	0
%		(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	

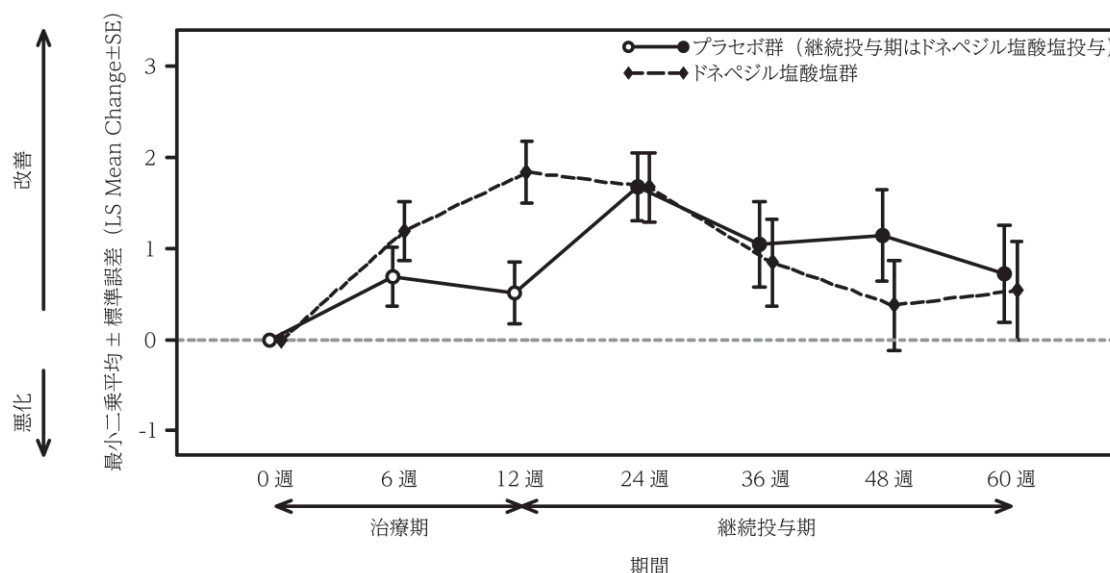
なお、投与開始前の幻視の有無別での治療期における最終評価時の全般臨床症状 (CIBIC plus 総合評価) の分布は以下のとおりであった。

最終評価時の CIBIC plus (幻視の有無別)

投与群		判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
幻視あり	ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	14	9	11	3	0	48
		%	(2)	(21)	(29)	(19)	(23)	(6)	(0)	
	プラセボ	例数	0	3	14	19	10	4	1	51
		%	(0)	(6)	(27)	(37)	(20)	(8)	(2)	
幻視なし	ドネペジル塩酸塩	例数	0	0	8	8	8	2	0	26
		%	(0)	(0)	(31)	(31)	(31)	(8)	(0)	
	プラセボ	例数	0	3	4	13	4	1	0	25
		%	(0)	(12)	(16)	(52)	(16)	(4)	(0)	

143 例が治療期を完了し、そのうち 139 例が継続投与期に移行し、105 例が継続投与期を完了した。副次評価項目である各評価時期（治療期及び継続投与期）における MMSE のベースラインからの変化量の推移は下図のとおりであった。

各評価時期（治療期及び継続投与期）における MMSE のベースラインからの変化量の推移



プラセボ群は 12 週からドネペジル塩酸塩錠 3mg/日、14 週から 5mg/日、18 週から 10mg/日投与を開始（5mg/日への減量可）。投与群、時点、投与群と時点の交互作用を因子とし、MMSE のベースライン値及びスクリーニング期間の変化量を共変量とした MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)。共分散構造は無構造とした。本試験では、全般臨床症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない。 [5.6 参照]

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

メマンチン塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン (ACh) を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) を可逆的に阻害することにより脳内 ACh 量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する¹⁰⁻¹⁴⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 AChE 阻害作用及び AChE に対する選択性

In vitro での AChE 阻害作用の IC₅₀ 値は 6.7nmol/L であり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用の IC₅₀ 値は 7,400nmol/L であった。AChE に対し選択的な阻害作用を示した¹¹⁾。

18.3 脳内 AChE 阻害作用及び ACh 増加作用

経口投与により、ラット脳の AChE を阻害し、また脳内 ACh を増加させた^{12,13)}。

18.4 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル（内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット）において、経口投与により学習障害改善作用を示した¹⁴⁾。

(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

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与¹⁵⁾

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）は投与量の増加に依存して高くなった。5mg 又は 10mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。

健康成人男子に 5mg 又は 10mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（錠剤）

投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97±2.08	3.00±1.10	591.72±155.87	89.3±36.0	0.141±0.040
10mg	28.09±9.81	2.42±1.24	1098.40±304.63	75.7±17.3	0.153±0.043

CL/F：総クリアランス

(mean±SD, n=6)

16.1.2 反復投与¹⁶⁾

健康成人男子を対象に、錠剤 5mg 又は 8mg^{註)} を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。反復投与後の血漿中濃度は投与後約 2 週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。

注)：承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

16.1.3 生物学的同等性試験¹⁷⁾

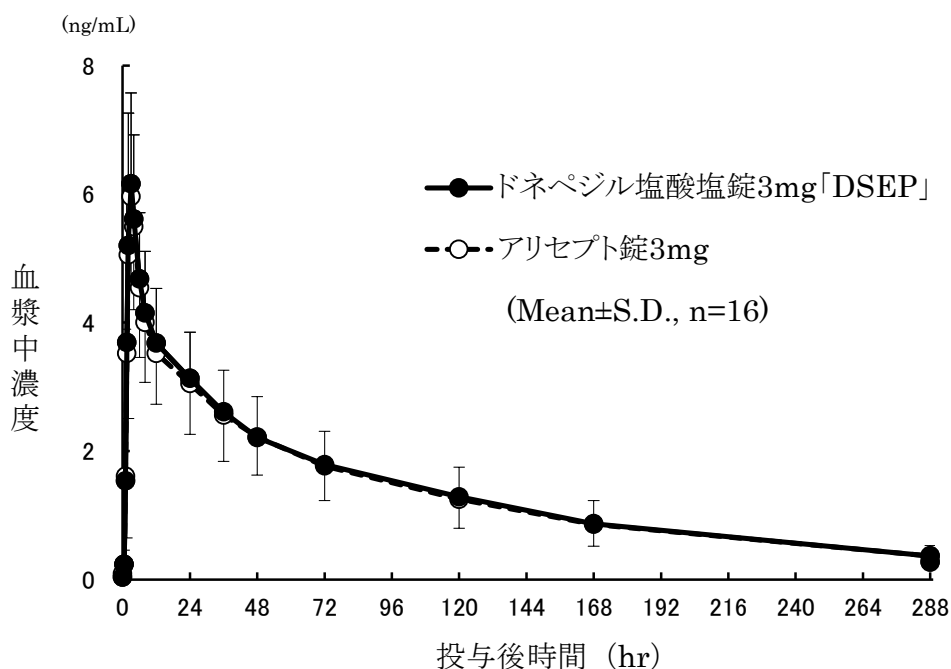
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」、ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」、ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」とアリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩として、それぞれ 3mg、5mg、10mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ～log (1.25) の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」	402.87±117.49	6.50±1.40	2.8±0.8	91.5± 9.2
アリセプト錠 3mg	394.90±120.03	6.67±1.80	2.7±0.9	95.0±15.2

(Mean±S.D., n=16)



血漿中ドネペジル濃度推移

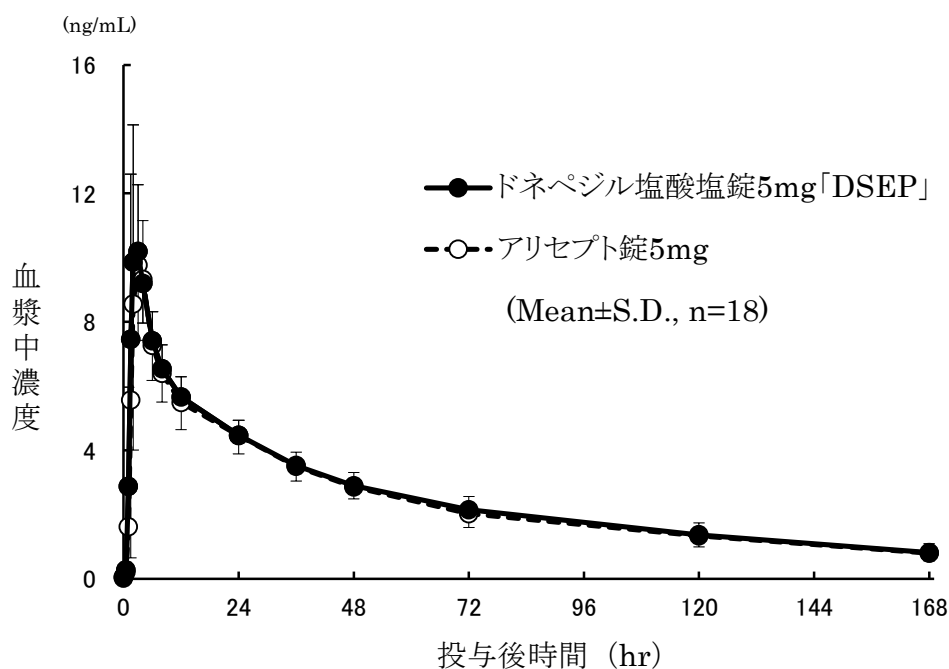
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「DSEP」	427.48±59.87	11.55±2.47	2.4±0.8	67.6±13.3
アリセプト錠 5mg	414.98±59.65	11.38±2.42	2.7±0.9	70.9±12.1

(Mean±S.D., n=18)



血漿中ドネペジル濃度推移

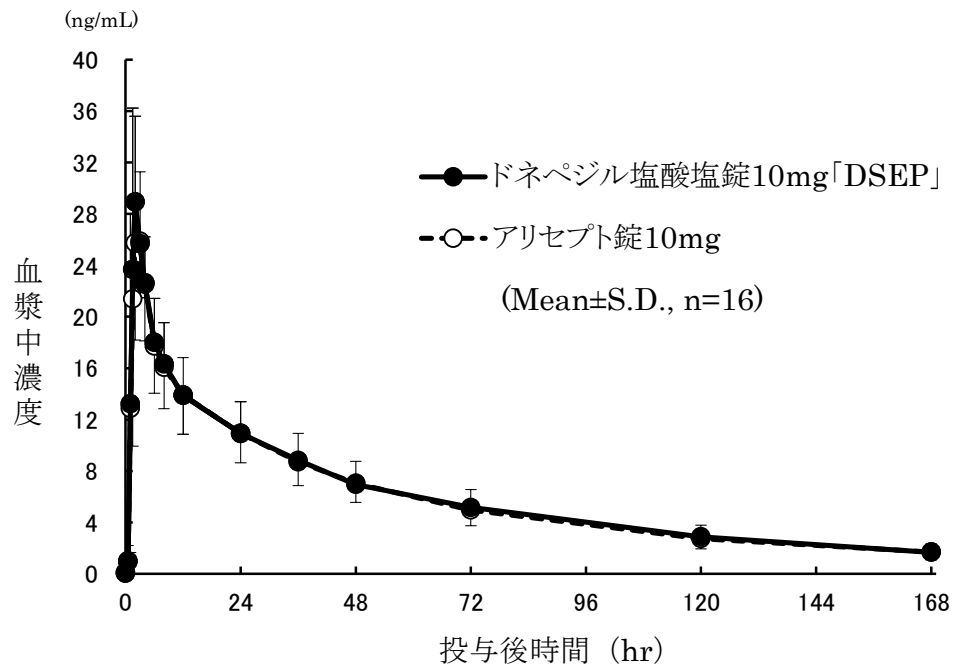
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「DSEP」	1022.92±224.59	31.84±6.21	2.0±0.6	58.4±8.2
アリセプト錠 10mg	1005.17±207.82	29.95±5.74	2.0±0.6	58.5±8.9

(Mean±S.D., n=16)



血漿中ドネペジル濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数¹⁷⁾

健康成人男子単回投与 (1錠)

投与量	3mg (n=16)	5mg (n=18)	10mg (n=16)
Kel (hr ⁻¹)	0.0077±0.0008	0.0106±0.0020	0.0121±0.0017

(Mean±S.D.)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

16.2.1 食事の影響¹⁸⁾

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠 2mg^{注)} で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

注)：承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「VIII.6.(5).妊婦」の項参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「VIII.6.(6).授乳婦」の項参照

(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

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率^{19,20)}

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は 88.9%であり、*in vivo* での血清蛋白結合率は 92.6%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝²¹⁾

主代謝経路はN-脱アルキル化反応であり、それに次いでO-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主としてCYP3A4が、またO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6が関与していることが示唆された。[10. 参照]

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

16.5 排泄²²⁾

健康成人男子を対象に錠2mg^{注)}を単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の9.4%であり、代謝物を含めると29.6%であった。また、10mgの単回経口投与後、11日目までに排泄された未変化体は尿中で10.6%、糞中で1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は35.9%であり、糞中排泄率は8.4%であった。

注)：承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。」である。

(2)排泄率

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者（外国人データ）²³⁾

腎機能障害患者を対象に錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった。

16.6.2 肝機能障害患者（外国人データ）²⁴⁾

アルコール性肝硬変患者を対象に錠 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者の Cmax が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった。

16.6.3 高齢者²⁵⁾

高齢者を対象に錠 2mg^{注)} を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が 1.5 倍有意に延長したが、Cmax、Tmax 及び AUC に有意な差は認められなかった。

注)：承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用につながるおそれがある。また、本剤はピペリジン骨格を有する化合物であることより、本剤又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者は投与禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。

[11.1.6 参照]

8.2 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

8.3 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。

8.4 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

解説：

8.1 本剤は AChE 阻害剤であり、線条体のコリン系神経を亢進することにより、錐体外路症状を誘発する可能性がある。

レビー小体型認知症を対象とした臨床試験では、12 週間の投与において、パーキンソン症状に関する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。しかし、パーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団（Hoehn & Yahr の重症度分類Ⅲの集団、UPDRS partⅢが中央値を超える集団、抗パーキンソン病薬を併用している集団）において、当該事象の発現率が実薬群で高まる傾向がみられた。また、長期投与では、パーキンソン症状に関する有害事象が 12.4%（30/241 例）に発現し、その発現率はアルツハイマー型認知症よりも高いと考えられた。パーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団

（Hoehn & Yahr の重症度分類Ⅲの集団、UPDRS partⅢが中央値を超える集団、抗パーキンソン病薬を併用している集団）では、当該事象の発現率が高まる傾向が示された（それぞれ 24.1%、16.4%、28.3%）。これらの所見及び本薬の薬理作用を考慮し、設定した。

8.2 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加に伴い、本剤を投与すべきでない患者の選択に関する重要な基本的注意事項として設定した。高度アルツハイマー型認知症の患者のうち、意思疎通がはかれない、寝たきりの状態又は身体症状が悪化した患者には、本剤を漫然と投与しないこと。

また、「レビー小体型認知症」の効能追加に伴い、「定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、」を設定した。アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症に対して投与する場合、本剤の有効性が得られていないにもかかわらず漫然と投与される可能性もあるため、本剤が適切な対象に使用されているか、定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認する必要があることから設定した。

8.3 本剤と他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するアルツハイマー型認知症治療剤との併用について、適正使用の観点から併用すべきではないと判断し設定した。

8.4 本剤服用による自動車運転の事故を未然に防ぐため、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者
QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）等があらわれることがある。 [11.1.1 参照]

9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者
迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者
胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者
気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者
線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

解説：

9.1.1 心疾患や低カリウム血症等の背景を有する症例において、QT 延長等から重篤な不整脈に至った症例が報告されている心疾患や低カリウム血症等の背景を有する症例において、QT 延長等から重篤な不整脈に至った症例が報告されている。

9.1.2 本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット経口 10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

解説：

9.5 動物実験（ラット 10mg/kg 経口投与）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている²⁶⁾

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

解説：

9.6 ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている²⁶⁾。

(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：

9.7 小児に対する使用経験がなく、その安全性は確立していない。また、小児は本剤の適応対象ではない。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。 [16.4 参照]

解説：

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 コリンエステラーゼ阻害剤 アンペノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。
ブロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン		併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。
キニジン硫酸塩水和物等		
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 ピペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT 延長（0.1～1%未満）、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈（各頻度不明）、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、失神（各 0.1～1%未満）

心停止に至ることがある。[9.1.1 参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全（各 0.1%未満）

11.1.3 消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）（0.1%未満）、十二指腸潰瘍穿孔（頻度不明）、消化管出血（0.1%未満）

本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがある。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1～1%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.5 脳性発作（てんかん、痙攣等）（0.1～1%未満）、脳出血、脳血管障害（各 0.1%未満）

11.1.6 錐体外路障害（アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%）

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.7 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 呼吸困難（0.1%未満）

11.1.10 急性膵炎（0.1%未満）

11.1.11 急性腎障害（0.1%未満）

11.1.12 原因不明の突然死（0.1%未満）

11.1.13 血小板減少（0.1%未満）

解説：

11.1.3 消化器系の副作用の発現の機序として、本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌の亢進、消化管運動の促進が考えられる。また、消化管出血については、下部消化管出血を引き起こす可能性がある。

11.1.4 平成 14 年 5 月 1 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「重大な副作用」に「黄疸」を追記した。国内において先発品発売後に、「黄疸」を伴った肝機能障害症例が報告されている。

11.1.6 平成 12 年 11 月 6 日付厚生省医薬安全局安全対策課長通知医薬安第 129 号により、重大な副作用に「錐体外路障害」が追記された。

11.1.7 平成 13 年 4 月 25 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「Syndrome malin（悪性症候群）」を追記した。国内において、先発品発売後に、「Syndrome malin（悪性症候群）」が報告されている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.8 平成 17 年 5 月 11 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知薬食安発第 0511001 号により、「横紋筋融解症」を追記した。
- 11.1.9 平成 14 年 1 月 9 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「重大な副作用」に「呼吸困難」を追記した。
- 11.1.10 平成 15 年 4 月 30 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「重大な副作用」に「急性膀胱炎」を追記した。先発品において、国内の自発報告症例が報告されている。
- 11.1.11 平成 16 年 5 月 12 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により、「急性腎不全」を追記された。その後、平成 29 年 3 月 14 日付、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡に基づき、「急性腎不全」という用語を「急性腎障害」に変更した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症		発疹、痒痒感		
消 化 器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
精 神 神 経 系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中 枢 ・ 末 梢 神 経 系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝 臓		LDH、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P の上昇		
循 環 器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
泌 尿 器		BUN の上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血 液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
そ の 他		CK、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

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 症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

13.2 処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0～2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

解説：

14.1.1 PTP包装の薬剤共通の注意である（平成8年3月27日 日薬連発第240号及び平成8年4月18日日薬連発第304号に基づく）。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に6カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%（2/198例）、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%（5/206例）及びプラセボ群3.5%（7/199例）であった。2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%（4/208例）、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%（3/215例）及びプラセボ群0.5%（1/193例）であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%（11/648例）及びプラセボ群0%（0/326例）であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩（5mg及び10mg）群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。

解説：

15.1 外国において実施された先発品の脳血管性認知症（本適応は国内未承認）を対象とした臨床試験結果について、ドネペジル塩酸塩の安全性に関する参考情報として記載した。

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

解説：

15.2 ケタミン・ペントバルビタールで麻酔した雄ビーグル犬 5 匹にドネペジル塩酸塩 0.1、0.3 及び 1mg/kg を 20 分間隔で累積的に静脈内投与し、呼吸、血行動態及び心電図におよぼす影響を検討した。

ドネペジル塩酸塩の 0.1mg/kg 投与により 5 匹中 2 匹に呼吸停止が出現し、その後アノキシアに基づくと思われる循環虚脱となり死亡した。残り 3 匹中 1 匹では 0.1、0.3mg/kg 投与後に 1 回換気量及び分時換気量の減少並びに代償性の呼吸増加が、1mg/kg では呼吸停止が出現し死亡した。しかし、残り 2 匹では 0.3、1mg/kg 投与後に 1 回換気量及び分時換気量の減少が出現したものの呼吸停止にはいたらなかった。

本剤は臨床での投与経路が経口投与であり、静脈内投与のような急速な血中濃度の上昇がないことを考えると、臨床用量において循環動態及び心電図への影響は少ないものと考えられた。ただし、経口投与においても過剰量が投与された場合には呼吸、循環動態及び心電図に影響を及ぼすことが考えられる。更に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は麻酔剤との併用により、呼吸抑制、呼吸停止を生じる可能性があるために記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照）
設定されていない
- (2)安全性薬理試験
「VIII.12.(2).非臨床試験に基づく情報」の項参照
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験
「VIII.6.(5)妊婦」及び「VIII.6.(6)授乳婦」の項を参照
- (6) 局所刺激性試験
該当資料なし
- (7)その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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）

有効成分：毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：ドネペジル塩酸塩錠「DSEP」を服用される方とご家族・介護者の方へ

＜アルツハイマー型認知症＞

ドネペジル塩酸塩錠・OD錠を服用される患者さんへ

（「XIII.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg、アリセプト D錠 3mg、アリセプト D錠 5mg、アリセプト D錠 10mg、アリセプト内服ゼリー3mg、アリセプト内服ゼリー5mg、アリセプト内服ゼリー10mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプトドライシロップ 1%（エーザイ株式会社）、ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」（第一三共エスファ株式会社）

同 効 薬：メマンチン塩酸塩、ガラントミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

7. 国際誕生年月日²⁷⁾

1996年11月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」	2011年7月15日	22300AMX00942000	2011年11月28日	2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」		22300AMX00941000		
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」	2013年8月15日	22500AMX01447000	2013年12月13日	2013年12月13日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2013年6月26日

追加・変更内容

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

(____：追加部分、_____：削除部分)

追加・変更年月日：2019年3月27日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制	<u>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</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。 <u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u> 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。

(____：追加部分)

追加・変更年月日：2023年5月17日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制	通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。 <u>「投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始12週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。」</u>

(____：追加部分)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

13.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号		厚生労働省薬価基準	レセプト電算処理
			収載医薬品コード	システム用コード
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」	1211597010102	(PTP) 28錠 (14錠×2)	1190012F1042	622115901
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「DSEP」	1211603010101	(PTP) 56錠 (14錠×4)	1190012F2049	622116001
	1211603010201	(プラスチックボトル：バラ) 100錠		
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「DSEP」	1228694010101	(PTP) 56錠 (14錠×4)	1190012F5048	622286901

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) 本間 昭ら：臨床評価, 1998 ; 26 (2) : 251-284
- 4) Homma A, et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000 ; 11 (6) : 299-313
- 5) 臨床第Ⅲ相試験 (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要ト.2. (5))
- 6) Homma A, et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008 ; 25 (5) : 399-407
- 7) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (アリセプト錠/D錠/細粒 : 2007年8月23日承認、審査報告書)
- 8) レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (アリセプト錠/細粒/D錠/内服ゼリー/ドライシロップ : 2014年9月19日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
- 9) Mori E, et al. : Ann. Neurol., 2012 ; 72 (1) : 41-52
- 10) Ikeda M, et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015 ; 7 (4) : 1-10
- 11) 山西嘉晴ほか：薬理と治療 1998 ; 26 (S) : S1277-S1282
- 12) 山西嘉晴ほか：薬理と治療 1998 ; 26 (S) : S1283-S1294
- 13) 小笹貴史ほか：薬理と治療 1998 ; 26 (S) : S1303-S1311
- 14) 小倉博雄ほか：薬理と治療 1998 ; 26 (S) : S1313-S1320
- 15) 健康成人における薬物動態 (単回経口投与試験) (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.3. (1))
- 16) 健康成人における薬物動態 (反復経口投与試験) (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.3. (1))
- 17) 社内資料 (生物学的同等性)
- 18) 食事の影響 (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.3. (2))
- 19) 血漿蛋白質との結合 (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.2. (2))
- 20) 健康成人における薬物動態 (蛋白結合率) (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.3. (1))
- 21) 松井賢司ほか：薬物動態 2000 ; 15 (2) : 101-111
- 22) 健康成人における薬物動態 (代謝及び排泄) (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.3. (1))
- 23) Tiseo P, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46 (. S.1) : 56-60
- 24) Tiseo P, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46 (. S.1) : 51-55
- 25) 高齢者における薬物動態 (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要へ.3. (3))
- 26) 松井賢司ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1379-S1390
- 27) 日本薬局方医薬品情報 2011 (日本薬剤師研修センター編) 2011:1194, じほう

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項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。

(1) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」、錠 5mg 「DSEP」及び錠 10mg 「DSEP」の粉碎した錠剤について、25℃、60%RH の条件下で、2 週間及び 1 ヶ月間保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、定量、類縁物質等

3. 試験結果

これらの製剤は、粉碎後、試験条件下において、試験項目のすべてが規格内であることを確認した。

注)

- ・本データは、上記条件下における結果であり、他の条件下における安定性を保証するものではありません。
- ・製品を加工することによって生じる有効性の変化・副作用の発現等は検討しておりません。
- ・製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」、錠 5mg 「DSEP」及び錠 10mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

- (1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして、ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、その後 5 分間放置し、崩壊・懸濁の状況を観察した。
- (2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管栄養チューブに約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名 : ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「DSEP」、錠 5mg 「DSEP」及び錠 10mg 「DSEP」 使用器具 : ディスペンサー (20mL シリンジ)、経管栄養チューブ (8Fr.)
--

4. 試験結果

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「DSEP」、錠 5mg「DSEP」及び錠 10mg「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、10 分以内に崩壊・懸濁しなかった。錠剤のコーティングを破壊した場合は、10 分以内に崩壊・懸濁した。また、通過性試験において、いずれの製剤も 8Fr.経管栄養チューブを通過した。

製剤	(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
	水 (約 55°C)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
	5 分	10 分	5 分	10 分	経管栄養チューブ (8Fr.)
3mg 錠	×	×	×	○	
5mg 錠	×	×	×	○	
10mg 錠	×	×	×	○	

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2 その他の関連資料

- ・ドネペジル塩酸塩錠「DSEP」を服用される方とご家族・介護者の方へ<アルツハイマー型認知症>
- ・ドネペジル塩酸塩錠・OD 錠を服用される患者さんへ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601