

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

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

ドネペジル塩酸塩錠3mg「明治」

ドネペジル塩酸塩錠5mg「明治」

ドネペジル塩酸塩錠10mg「明治」

ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「明治」

ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「明治」

ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「明治」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE Tablets, OD Tablets「MEIJI」

剤形	ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠） ドネペジル塩酸塩OD錠3mg・5mg・10mg「明治」：錠剤（口腔内崩壊錠）			
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 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「明治」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「明治」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「明治」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩10mg			
一般名	和名：ドネペジル塩酸塩（JAN） 洋名：Donepezil Hydrochloride（JAN）、Donepezil（INN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠3mg・5mg「明治」	2011年7月15日	2011年11月28日	2011年11月28日
	OD錠3mg・5mg「明治」			
	錠10mg「明治」	2013年8月15日	2013年12月13日	2013年12月13日
	OD錠10mg「明治」			
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社　くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17 時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/			

本 IF は 2024 年 9 月改訂（第 4 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	9
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	20
(1) 承認条件	2	(2) 包装	20
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	21
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	21
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	21
1. 販売名	3	12. その他	21
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	22
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	22
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	22
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	22
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	22
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	22
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	22
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	23
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	23
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	23
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	23
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	26
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	26
(2) 溶解性	4	(7) その他	27
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	29
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	29
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	29
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	31
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	31
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	31
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	31
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	36
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	36
(4) 製剤の物性	6	2. 薬物速度論的パラメータ	36
(5) その他	6	(1) 解析方法	36
2. 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	36
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	6	(3) 消失速度定数	36
(2) 電解質等の濃度	6	(4) クリアランス	37
(3) 熱量	6	(5) 分布容積	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	37
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	37
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	37
		(2) パラメータ変動要因	37

4. 吸収	37	2. 毒性試験.....	47
5. 分布	37	(1) 単回投与毒性試験.....	47
(1) 血液－脳関門通過性	37	(2) 反復投与毒性試験.....	47
(2) 血液－胎盤関門通過性	37	(3) 遺伝毒性試験.....	47
(3) 乳汁への移行性	37	(4) がん原性試験.....	47
(4) 髄液への移行性	37	(5) 生殖発生毒性試験.....	47
(5) その他の組織への移行性.....	37	(6) 局所刺激性試験.....	47
(6) 血漿蛋白結合率	37	(7) その他の特殊毒性.....	47
6. 代謝	38	X. 管理的事項に関する項目.....	48
(1) 代謝部位及び代謝経路	38	1. 規制区分.....	48
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分		2. 有効期間.....	48
子種、寄与率	38	3. 包装状態での貯法.....	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	38	4. 取扱い上の注意.....	48
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存		5. 患者向け資材.....	48
在比率	38	6. 同一成分・同効薬.....	48
7. 排泄	38	7. 国際誕生年月日.....	49
8. トランスポーターに関する情報.....	38	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	
9. 透析等による除去率	38	準収載年月日、販売開始年月日.....	49
10. 特定の背景を有する患者.....	38	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
11. その他	39	等の年月日及びその内容.....	49
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目... 40		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ	
1. 警告内容とその理由	40	の内容.....	49
2. 禁忌内容とその理由	40	11. 再審査期間.....	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	40	12. 投薬期間制限に関する情報.....	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	40	13. 各種コード.....	50
5. 重要な基本的注意とその理由.....	40	14. 保険給付上の注意.....	50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意... 40		XI. 文献.....	51
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	40	1. 引用文献.....	51
(2) 腎機能障害患者	41	2. その他の参考文献.....	52
(3) 肝機能障害患者	41	XII. 参考資料.....	53
(4) 生殖能を有する者	41	1. 主な外国での発売状況.....	53
(5) 妊婦	41	2. 海外における臨床支援情報.....	53
(6) 授乳婦	41	XIII. 備考	55
(7) 小児等	41	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(8) 高齢者	41	あたったの参考情報.....	55
7. 相互作用	41	(1) 粉碎.....	55
(1) 併用禁忌とその理由	41	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	
(2) 併用注意とその理由	41	の通過性.....	56
8. 副作用	42	2. その他の関連資料.....	58
(1) 重大な副作用と初期症状.....	42		
(2) その他の副作用	43		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	45		
10. 過量投与	46		
11. 適用上の注意	46		
12. その他の注意	46		
(1) 臨床使用に基づく情報	46		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	46		
IX. 非臨床試験に関する項目	47		
1. 薬理試験	47		
(1) 薬効薬理試験	47		
(2) 安全性薬理試験	47		
(3) その他の薬理試験	47		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	投与後 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
CYP	チトクロム P-450
C _{max}	最高血漿中濃度
LDH	乳酸脱水素酵素
RMP	医薬品リスク管理計画
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

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の可逆的阻害作用を有するアルツハイマー型認知症治療薬である¹⁾。

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg「明治」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg「明治」は、明治製菓株式会社(現:Meiji Seika ファルマ株式会社)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 7 月に「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」を効能及び効果として承認を取得、同年 11 月に発売に至った。

その後、2013 年 6 月に重症度に関係なく軽度から高度に至る「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」に関する適応の一部変更承認を取得した。

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」及び OD 錠 10mg「明治」は、明治製菓株式会社(現:Meiji Seika ファルマ株式会社)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月に承認を取得、同年 12 月に発売に至った。

その後、2019 年 3 月に本剤は、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」に関する適応の一部変更承認を取得した。

2023 年 4 月に本剤は、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」に関する用法・用量の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) アセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害により脳内アセチルコリン量を増加させ、アルツハイマー型認知症で認められる脳内コリン作動性神経系の機能低下を改善する。ただし、脳の変性過程そのものを抑制する作用はない¹⁾。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 2) スコポラミン誘発健忘ラットにおいて、学習記憶障害改善作用が確認されている(ラット)。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 3) 副作用
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、血小板減少があらわれることがある。(「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

- 1) フィルムコーティング錠及び水なしでも服用可能な OD 錠(口腔内崩壊錠)の 2 つの剤形がある。(「IV. 1. (1) 剤形」の項参照)
- 2) フィルムコーティング錠は錠剤の両面に「ドネペジル」の印字がある。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照参照)
- 3) OD 錠は錠剤の両面に「ドネペジル OD3 明治」、「ドネペジル OD5 明治」あるいは「ドネペジル OD10 明治」と印刷されている。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

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材、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材	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

(2024年9月現在)

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

2019 年 3 月のレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制に係る効能・効果、用法・用量の一部変更承認時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」との承認条件が付された（電子添文（第 17 版））。その後、先発医薬品の再審査結果を踏まえ、承認条件解除を願い出た結果、2023 年 2 月に本剤の承認条件の解除が認められた（電子添文（第 2 版））。

(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 「明治」
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」

(2) 洋名

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE Tablets 「MEIJI」
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD Tablets 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格含量＋「明治」
OD 錠：Orally Disintegrating Tablets

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ドネペジル塩酸塩（JAN）

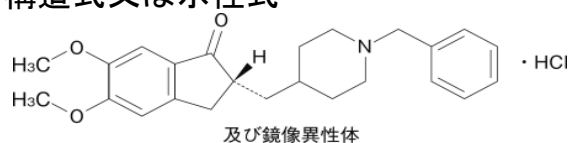
(2) 洋名（命名法）

Donepezil Hydrochloride（JAN）
Donepezil（INN）

(3) ステム（stem）

不明

3．構造式又は示性式



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

開発コード：MSG202

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。
本品は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

吸湿性を有しない²⁾。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

223.5℃（分解）²⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.90²⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→100）は旋光性を示さない。
本品の規定された溶液の230nmにおける $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は約450である¹⁾。

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：日局「ドネペジル塩酸塩」の確認試験による³⁾。

- (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：日局「ドネペジル塩酸塩」の定量法による³⁾。

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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg 「明治」

: 錠剤 (フィルムコーティング錠)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg 「明治」

: 錠剤 (口腔内崩壊錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	外形		
		表	裏	側面
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」	黄色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		6.1	2.8	85
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」	白色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		7.1	3.6	140
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」	赤橙色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		8.6	4.8	279
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」	黄色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		6.35	2.4	96
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」	白色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		8.0	2.6	160
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」	淡赤色			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		9.5	3.8	320

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

(5) その他

該当資料なし

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	有効成分（1錠中）	添加剤
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」	日局ドネペジル塩酸塩 3mg	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、結晶セルロース、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、 タルク、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」	日局ドネペジル塩酸塩 5mg	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、結晶セルロース、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、 タルク、マクロゴール 6000
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」	日局ドネペジル塩酸塩 10mg	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、結晶セルロース、ステアリン 酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、 タルク、マクロゴール 6000、三二酸化鉄
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」	日局ドネペジル塩酸塩 3mg	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ 酸、デキストリン、アスパルテーム（L-フェニル アラニン化合物）、黄色三二酸化鉄、ステアリン 酸マグネシウム
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」	日局ドネペジル塩酸塩 5mg	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ 酸、デキストリン、アスパルテーム（L-フェニル アラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「明治」	日局ドネペジル塩酸塩 10mg	D-マンニトール、結晶セルロース、軽質無水ケイ 酸、デキストリン、アスパルテーム（L-フェニル アラニン化合物）、三二酸化鉄、ステアリン酸マ グネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

日局「ドネペジル塩酸塩」の純度試験には、以下の記載がある¹⁾。

個々の類縁物質は1 %以下に規定されている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」

(1) 加速試験⁴⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
湿度	40℃、75%RH	PTP／紙箱	6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量

(2) 苛酷試験⁵⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	ガラス瓶気密	6 ヶ月	判定基準の範囲内
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。 硬度の低下（6.5→2.9kgf） が認められた。
温度 ＋ 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質 の増加及び硬度の低下（6.5 →3.5kgf）が認められた。
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内

試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）（参考値）、硬度（参考値）

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」

(1) 加速試験⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度、湿度	40℃、75%RH	PTP／紙箱	6 ヶ月	規格内
		ポリ瓶／紙箱		

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量

(2) 苛酷試験⁵⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	ガラス瓶気密	6 ヶ月	判定基準の範囲内。
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。 硬度の低下（7.5→3.3kgf） が認められた。
温度 ＋ 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質 の増加及び硬度の低下（7.5 →3.9kgf）が認められた。
温度	60℃	ガラス瓶開放	3 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質 の増加が認められた。
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内

試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）（参考値）、硬度（参考値）

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」

(1) 加速試験⁷⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度、湿度	40℃、75%RH	PTP／紙箱	6 ヶ月	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、含量

(2) 苛酷試験⁵⁾

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
温度	40℃	ガラス瓶気密	6 ヶ月	判定基準の範囲内
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。硬度の低下 (10.0→4.4kgf) が認められた。
温度 ＋ 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質の増加及び硬度の低下 (10.0→5.3kgf) が認められた。
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内

試験項目：性状、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）（参考値）、硬度（参考値）

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」

(1) 加速試験⁸⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度、湿度	40℃、75%RH	PTP／アルミピロー包装／紙箱（乾燥剤入り）	6 ヶ月	規格内
		ポリ瓶／紙箱（乾燥剤入り）		

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量

(2) 苛酷試験⁹⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
湿度	25℃、60%RH	PTP 品／アルミ ピローなし	6 ヶ月	判定基準の範囲内
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²		総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内
温度	40℃	ガラス瓶気密	6 ヶ月	判定基準の範囲内
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。硬度の低下 (5.1→2.1kgf) が認められた。
温度 ＋ 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質の増加及び硬度の低下 (5.1→2.2kgf) が認められた。
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内。類縁物質の増加が認められた。

試験項目：性状、崩壊性※、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）（参考値）、硬度（参考値）

※光（PTP 品）及び光（シャーレ開放）条件下は除く。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」

(1) 加速試験¹⁰⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度、湿度	40℃、75%RH	PTP／アルミピロー包装／紙箱（乾燥剤入り）	6 ヶ月	規格内
		ポリ瓶／紙箱（乾燥剤入り）		

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量

(2) 苛酷試験⁹⁾

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
湿度	25℃、60%RH	PTP 品／アルミピローなし	6 ヶ月	判定基準の範囲内
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²		総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内
温度	40℃	ガラス瓶気密	6 ヶ月	判定基準の範囲内
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。硬度の低下 (6.8→2.7kgf) が認められた。
温度 ＋ 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質の増加及び硬度の低下 (6.8→2.8kgf) が認められた。
温度	60℃	ガラス瓶開放	3 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質の増加が認められた。
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内。類縁物質の増加が認められた。

試験項目：性状、崩壊性※、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）（参考値）、硬度（参考値）

※光（PTP 品）、温度（60℃、ガラス瓶開放）及び光（シャーレ開放）条件下は除く。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」

(1) 加速試験¹¹⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度、湿度	40℃、75%RH	PTP／アルミピロー包装／紙箱（乾燥剤入り）	6 ヶ月	規格内
		バラ包装（乾燥剤入り）		

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量

(2) 苛酷試験⁹⁾

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
湿度	25℃、60%RH	PTP 品／アルミピローなし	6 ヶ月	判定基準の範囲内
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²		総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内
温度	40℃	ガラス瓶気密	6 ヶ月	判定基準の範囲内
湿度	25℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。硬度の低下 (8.9→3.1kgf) が認められた。
温度 ＋ 湿度	40℃、75%RH	ガラス瓶開放	6 ヶ月	判定基準の範囲内。類縁物質の増加及び硬度の低下 (8.9→3.1kgf) が認められた。
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²	判定基準の範囲内。類縁物質の増加が認められた。

試験項目：性状、崩壊性※、溶出性、含量、純度試験（類縁物質）（参考値）、硬度（参考値）

※光（PTP 品）及び光（シャーレ開放）条件下は除く。

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

＜生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験＞

(1) 含量が異なるドネペジル塩酸塩錠の生物学的同等性試験^{12～14)}

（含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性ガイドライン 医薬審第 64 号（平成 12 年 2 月 14 日付）、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号（平成 9 年 12 月 22 日付）、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 医薬審発 786 号(平成 13 年 5 月 31 日付)及び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 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日付))

試験製剤：Ⅰ. ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」 Ⅱ. ドネペジル塩酸塩錠錠 5mg 「明治」

標準製剤：ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」

試験条件

試験方法：第 15 改正日本薬局方（以下、日局 15 と記載）一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL、温度：37±0.5℃

試験液：毎分 50 回転

試験液①：日局 15 溶出試験第 1 液 (pH1.2)

試験液②：薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH4.0)

試験液③：日局 15 溶出試験第 2 液 (pH6.8)

試験液④：日局精製水

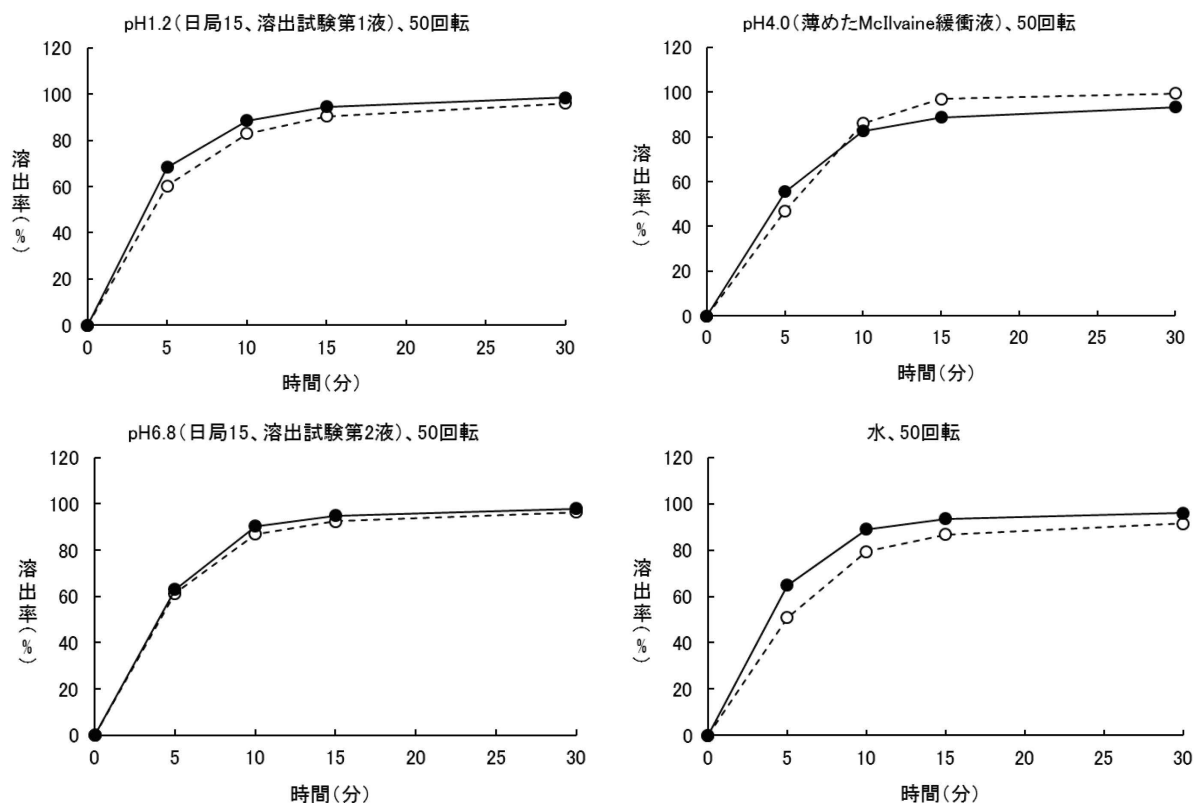
毎分 100 回転

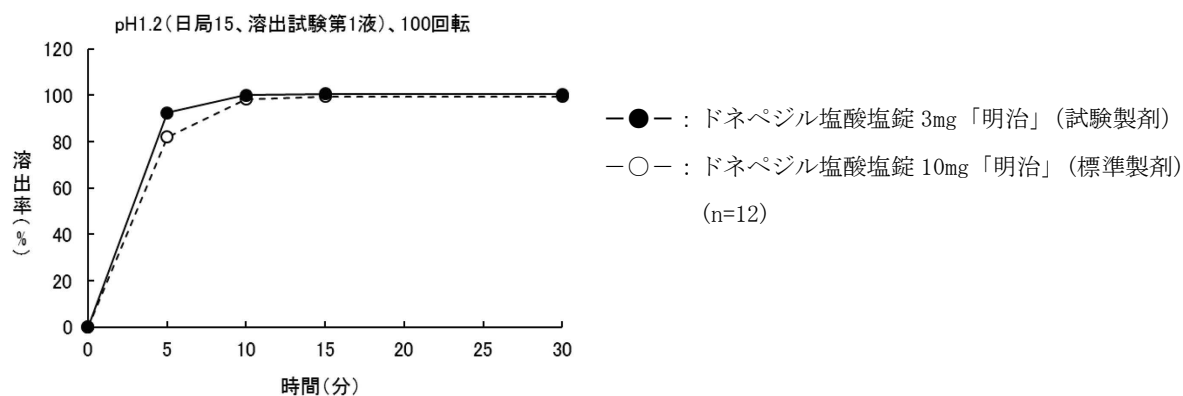
試験液①：日局 15 溶出試験第 1 液 (pH1.2)

判定基準

平均溶出率：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±10%の範囲にある。個々の溶出率：最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果Ⅰ：ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、両剤は生物学的に同等とみなされた。





図IV-1 ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」 の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-1 試験製剤 (ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」) 及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤 (ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」)	標準製剤 (ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15 分	94.5	90.5	適合
		pH4.0	15 分	88.7	96.9	適合
		pH6.8	15 分	95.0	92.4	適合
		水	15 分	93.6	86.8	適合
	100	pH1.2	15 分	100.6	99.4	適合

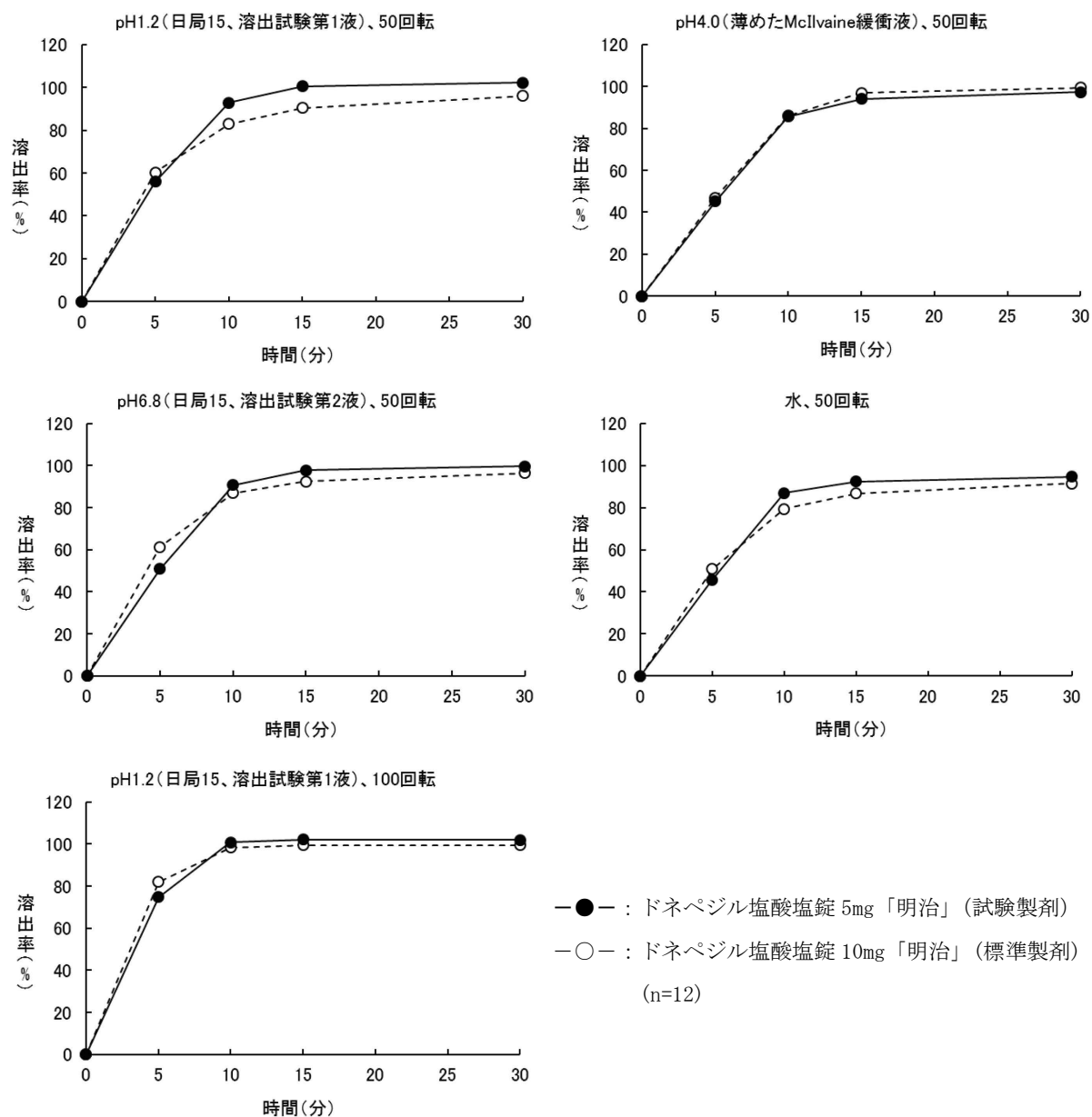
(n=12)

表IV-2 試験製剤 (ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」) の個々の溶出率の比較

試験条件				ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15 分	96.01、89.91、98.77、93.54、 91.11、90.67、94.93、93.65、 94.12、93.39、97.94、100.55	94.5	適合
		pH4.0	15 分	79.98、82.34、92.08、93.82、 85.23、91.62、94.98、90.34、 93.26、88.36、83.18、89.88	88.7	適合
		pH6.8	15 分	99.75、94.60、98.79、89.51、 93.27、95.75、93.19、94.64、 97.59、99.64、99.77、84.21	95.0	適合
		水	15 分	95.69、94.33、90.83、96.58、 96.19、98.33、91.30、88.97、 90.13、90.31、95.56、95.82	93.6	適合
	100	pH1.2	15 分	103.60、99.47、100.17、100.33、 100.28、100.37、101.72、99.58、 100.95、100.20、98.57、101.97	100.6	適合

(n=12)

試験結果Ⅱ：ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」 の溶出挙動は判定基準に適合し、両剤は生物学的に同等とみなされた。



図IV-2 ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」 の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-3 試験製剤（ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」）及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤（ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」）	標準製剤（ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」）	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15 分	100.5	90.5	適合
		pH4.0	15 分	94.1	96.9	適合
		pH6.8	15 分	97.7	92.4	適合
		水	15 分	92.5	86.8	適合
	100	pH1.2	15 分	102.1	99.4	適合

(n=12)

表Ⅳ-4 試験製剤（ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」）の個々の溶出率の比較

試験条件				ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15分	101.02、99.61、103.46、96.04、 101.37、101.14、98.80、101.36、 102.39、98.68、100.46、102.42	100.5	適合
		pH4.0	15分	92.15、97.00、92.38、99.96、 97.64、92.89、93.30、98.82、 87.35、93.72、93.67、91.36	94.1	適合
		pH6.8	15分	98.50、99.01、101.58、92.26、 96.96、98.57、94.72、100.30、 94.63、100.46、97.16、99.12	97.7	適合
		水	15分	94.53、93.68、91.75、91.67、 90.24、92.27、95.04、94.46、 94.61、93.40、87.62、91.21	92.5	適合
	100	pH1.2	15分	101.94、100.69、102.61、102.98、 103.21、102.57、102.36、102.05、 101.55、101.66、102.11、101.55	102.1	適合

(n=12)

(2) ドネペジル塩酸塩錠における生物学的同等性試験（溶出試験）¹⁵⁾

（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)、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 医薬審発 786 号(平成 13 年 5 月 31 日付)及び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 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日付)）

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」

試験条件

試験方法: 第 15 改正日本薬局方（以下、日局 15 と記載）一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量: 900mL、温度: 37±0.5℃

試験液: 毎分 50 回転

試験液①: 日局 15 溶出試験第 1 液(pH1.2)

試験液②: 薄めた McIlvaine の緩衝液(pH5.0)

試験液③: 日局 15 溶出試験第 2 液(pH6.8)

試験液④: 日局精製水

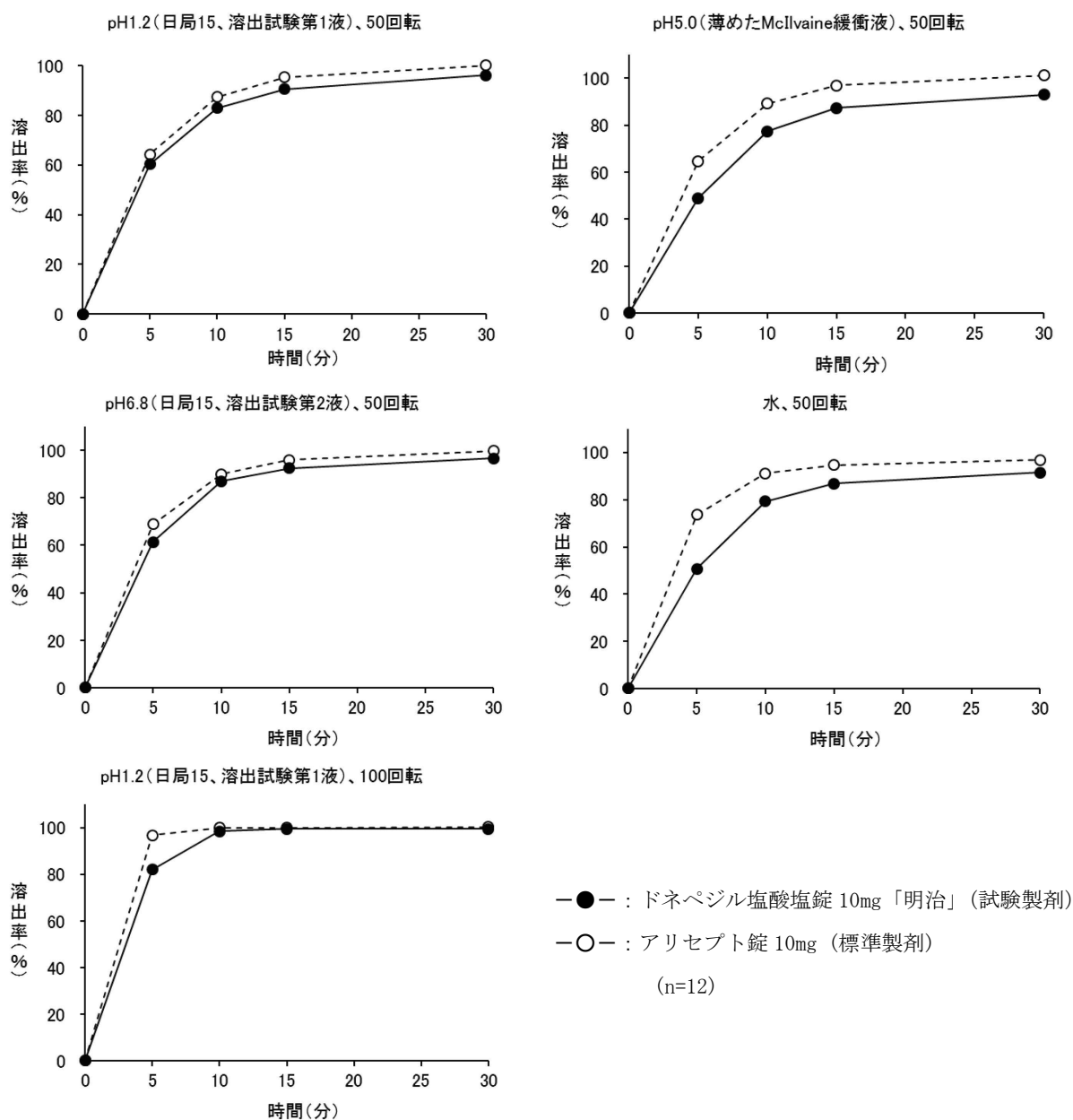
毎分 100 回転

試験液①: 日局 15 溶出試験第 1 液(pH1.2)

判定基準

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: ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。



図IV-3 ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-5 試験製剤（ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」）及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤 (ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」)	標準製剤 (アリセプト錠 10mg)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15 分	90.5	95.2	適合
		pH5.0	15 分	87.3	96.9	適合
		pH6.8	15 分	92.4	95.9	適合
		水	15 分	86.8	94.6	適合
	100	pH1.2	15 分	99.4	100.0	適合

(n=12)

(3) 含量が異なるドネペジル塩酸塩 OD 錠の生物学的同等性試験^{12), 16), 17)}

(含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン 医薬審第 64 号(平成 12 年 2 月 14 日付)、

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)、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 医薬審発 786 号(平成 13 年 5 月 31 日付)及び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 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日))

試験製剤：Ⅰ．ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」、Ⅱ．ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」

標準製剤：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」

試験条件

試験方法：第 15 改正日本薬局方（以下、日局 15 と記載）一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL、温度：37±0.5℃

試験液：毎分 50 回転

試験液①：日局 15 溶出試験第 1 液 (pH1.2)

試験液②：薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH5.0)

試験液③：日局 15 溶出試験第 2 液 (pH6.8)

試験液④：日局精製水

毎分 100 回転

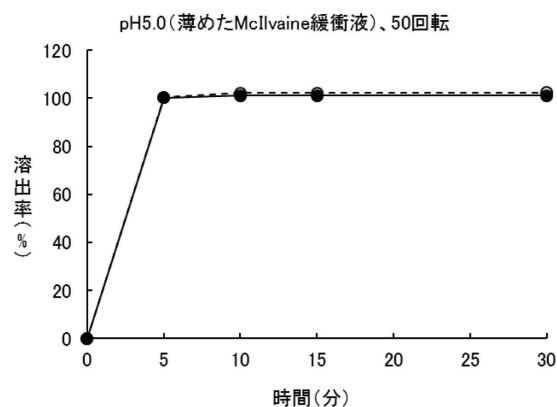
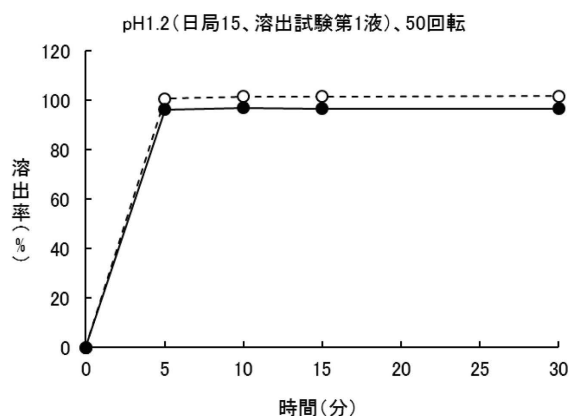
試験液③：日局 15 溶出試験第 2 液 (pH6.8)

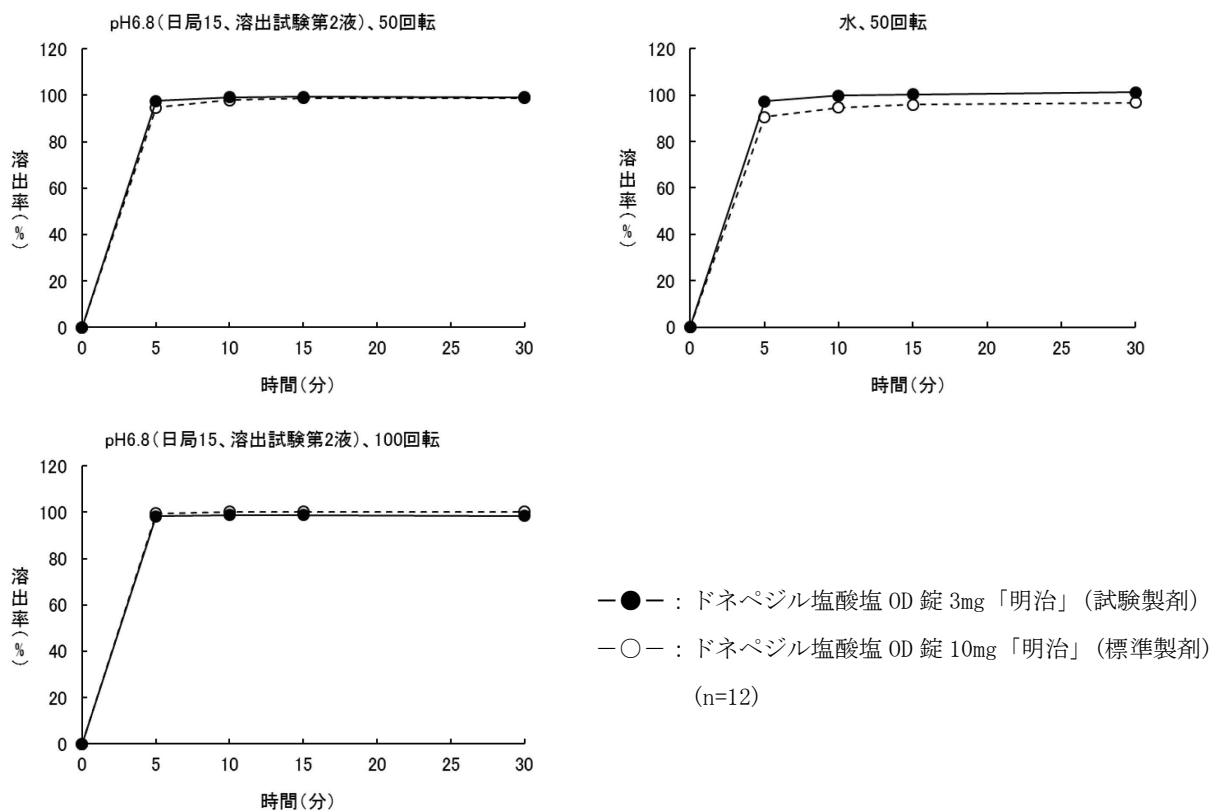
判定基準

平均溶出率：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±10%の範囲にある。

個々の溶出率：最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果Ⅰ：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、両剤は生物学的に同等とみなされた。





図IV-4 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」 の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-6 試験製剤 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」) 及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」)	標準製剤 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15 分	96.6	101.6	適合
		pH5.0	15 分	101.2	102.2	適合
		pH6.8	15 分	99.3	98.8	適合
		水	15 分	100.4	95.9	適合
	100	pH6.8	15 分	98.9	100.3	適合

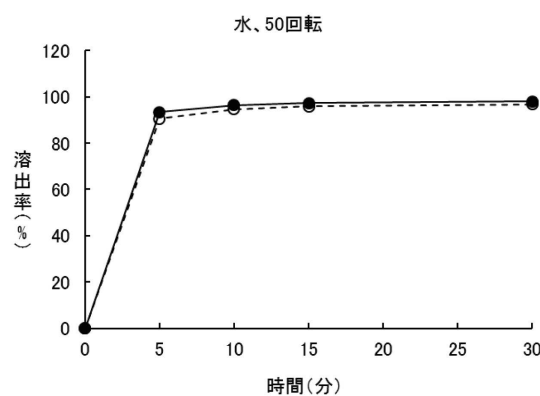
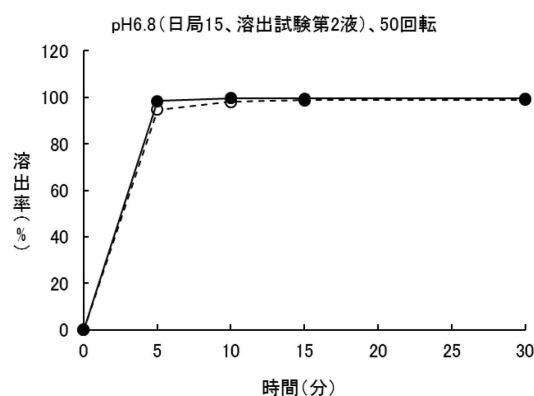
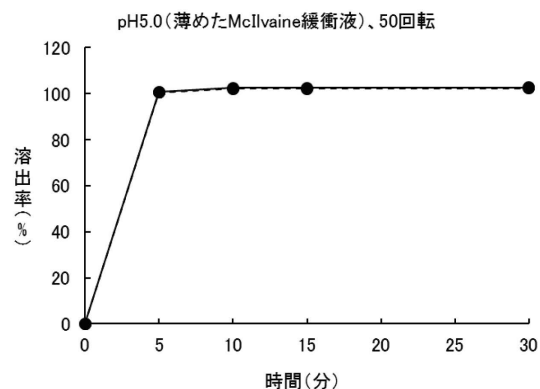
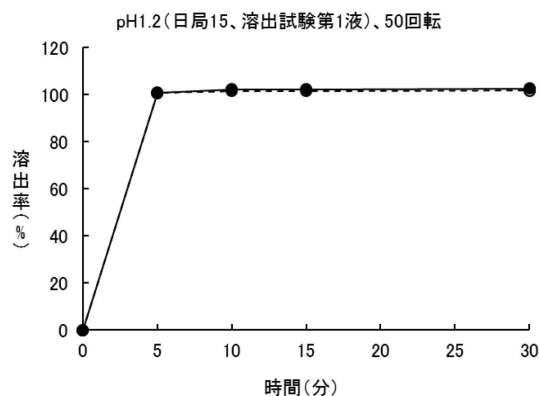
(n=12)

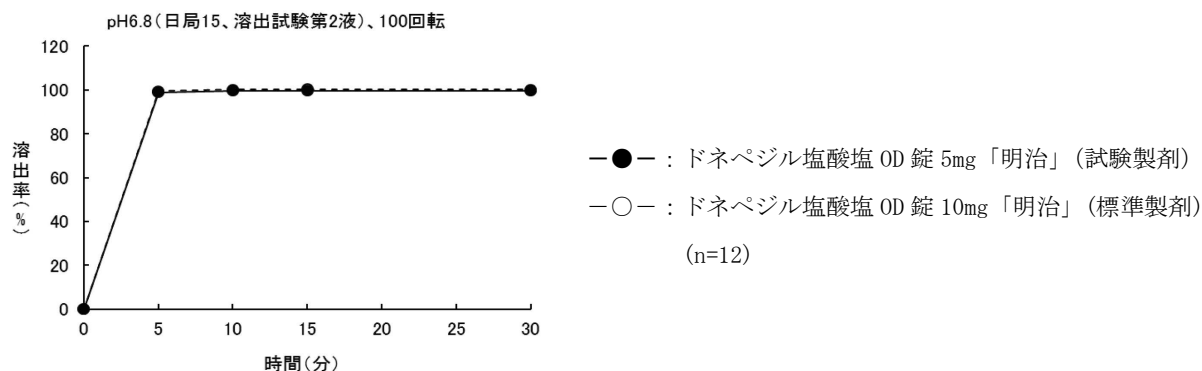
表IV-7 試験製剤（ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」）の個々の溶出率の比較

試験条件				ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15分	96.25、98.31、97.27、99.43、 97.32、95.13、95.13、96.22、 94.06、97.29、97.20、96.20	96.6	適合
		pH5.0	15分	100.70、98.56、101.74、100.68、 100.68、100.68、101.74、101.74、 101.74、101.74、103.86、100.70	101.2	適合
		pH6.8	15分	98.83、98.81、99.87、100.98、 98.81、99.90、99.87、101.97、 98.79、98.81、97.77、97.72	99.3	適合
		水	15分	101.54、103.68、99.40、104.73、 99.28、102.66、99.45、97.31、 100.52、100.49、97.31、99.40	100.4	適合
	100	pH6.8	15分	98.84、97.74、97.76、96.64、 98.81、102.03、98.84、100.96、 104.18、97.76、98.81、95.61	98.9	適合

(n=12)

試験結果Ⅱ：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、両剤は生物学的に同等とみなされた。





図IV-5 ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-8 試験製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」)及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」)	標準製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「明治」)	
溶出試験法(パドル法)	50	pH1.2	15分	102.3	101.6	適合
		pH5.0	15分	102.5	102.2	適合
		pH6.8	15分	99.5	98.8	適合
		水	15分	97.3	95.9	適合
	100	pH6.8	15分	99.7	100.3	適合

(n=12)

表IV-9 試験製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」)の個々の溶出率の比較

試験条件				ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法(パドル法)	50	pH1.2	15分	100.92、102.85、102.22、100.98、102.86、104.12、102.89、102.83、102.21、102.22、102.85、101.56	102.3	適合
		pH5.0	15分	104.54、102.54、100.73、103.27、100.04、105.69、101.98、102.01、101.98、103.28、102.62、101.97	102.5	適合
		pH6.8	15分	99.88、99.86、98.64、101.16、99.88、101.16、98.61、98.64、100.52、98.52、99.27、98.00	99.5	適合
		水	15分	97.32、97.99、97.99、98.26、96.11、97.35、96.05、96.72、97.33、98.00、98.03、96.76	97.3	適合
	100	pH6.8	15分	100.36、99.69、99.70、99.71、100.33、100.34、99.71、99.71、99.09、99.09、99.69、99.73	99.7	適合

(n=12)

(4) ドネペジル塩酸塩 OD錠における生物学的同等性試験(溶出試験)¹⁸⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、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 医薬審発786号(平成13年5月31日付)及び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 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付))

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「明治」

試験条件

試験方法:第15改正日本薬局方(以下、日局15と記載) 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量:900mL、温度:37±0.5℃

試験液:毎分50回転

試験液①:日局15溶出試験第1液(pH1.2)

試験液②：薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH3.0)

試験液③：日局 15 溶出試験第 2 液 (pH6.8)

試験液④：日局精製水

毎分 100 回転

試験液①：日局 15 溶出試験第 1 液 (pH1.2)

判定基準

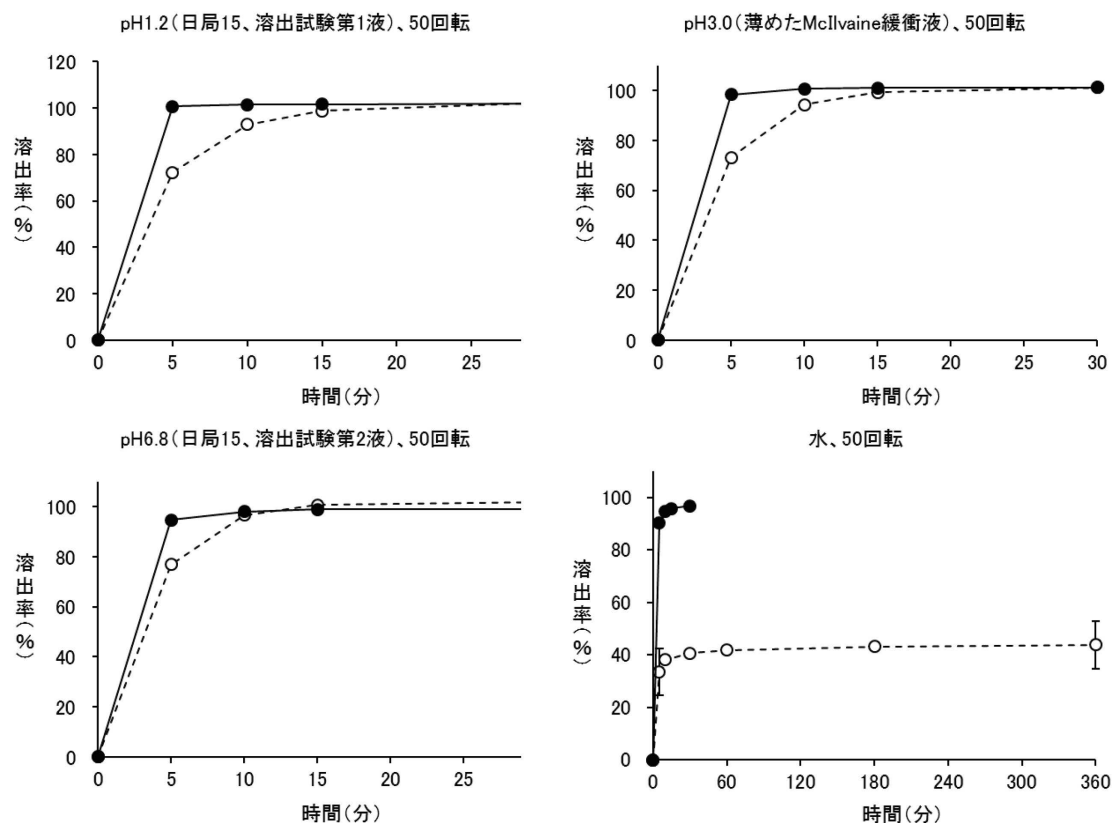
試験液① (50 回転、100 回転)、②、③

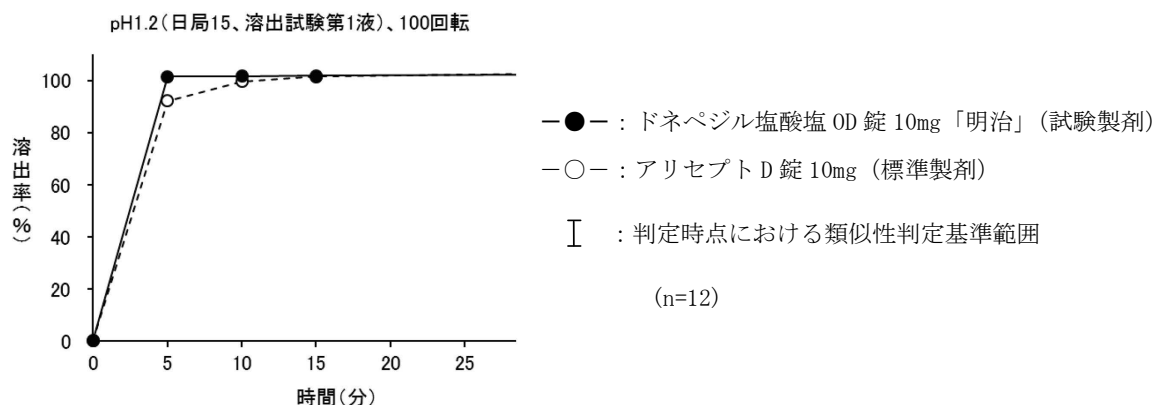
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

試験液④

標準製剤が 30 分以内に 85%以上溶出しない場合：規定された試験時間において 50%に達しないとき、標準製剤が規定された平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

試験結果：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「明治」の溶出挙動は、試験液① (50 回転、100 回転) 試験液②、試験液③の試験において判定基準に適合したが、試験液④の試験では明らかに標準製剤と異なる溶出挙動を示し、類似していないと判定された。





図IV-6 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」 の溶出挙動における類似性
 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-10 試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				試験製剤 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」)	標準製剤 (アリセプト D 錠 10mg)	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	50	pH1.2	15 分	101.6	98.9	適合
		pH3.0	15 分	101.0	99.2	適合
		pH6.8	15 分	98.8	100.6	適合
		水	5 分	90.5	33.5	不適合
	100	pH1.2	15 分	101.9	101.4	適合

(n=12)

(5) ドネペジル塩酸塩錠の日局溶出規格への適合性

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg 「明治」^{19~21)}

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩錠」の溶出性の項により試験を行うとき、これに適合する。

試験条件

日局溶出試験法 (パドル法)

回転数 : 毎分 50 回転

試験液 : 溶出試験第 2 液、900mL

溶出規格 : 15 分間の溶出率は 80% 以上である。

試験結果

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」 : 15 分間の溶出率は 89~95% であり、規格に適合した。

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」 : 15 分間の溶出率は 93~97% であり、規格に適合した。

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」 : 15 分間の溶出率は 90~99% であり、規格に適合した。

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

該当しない

(2) 包装

〈ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」〉

PTP 包装 28 錠 (14 錠×2)

〈ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」〉

PTP 包装 56 錠 (14 錠×4)

バラ包装 (ボトル入) 100 錠

〈ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」〉

PTP 包装 56 錠 (14 錠×4)

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」〉
 PTP 包装（乾燥剤入） 28 錠（14 錠×2）
 バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 100 錠
 〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」〉
 PTP 包装（乾燥剤入） 56 錠（14 錠×4）
 バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 100 錠
 〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」〉
 PTP 包装（乾燥剤入） 56 錠（14 錠×4）
 バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 100 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg 「明治」

PTP 包装	バラ包装（ボトル入）（5mg 錠のみ）
PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム 外箱：紙	ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリエチレン キャップ用パッキン：ポリプロピレン 外箱：紙

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg 「明治」

PTP 包装（乾燥剤入）	バラ包装（ボトル入、乾燥剤入）
PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム アルミピロー：ポリエチレン、アルミニウム 外箱：紙	ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリエチレン キャップ用パッキン：ポリエチレン 詰め物：ポリエチレン 外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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・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]

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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・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。

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

〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

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。

表 V-1 最終全般臨床症状評価

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)				
プラセボ	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)				

認知機能を評価する 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。

表 V-2 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)	
24 週	5mg	-3.07±0.50 (96)	-
	プラセボ	-0.11±0.56 (86)	
最終 ^{※3}	5mg	-2.70±0.48 (107)	-
	プラセボ	-0.26±0.52 (98)	

(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^{22, 23)}。

表 V-3 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。

<電子添文 17.1.1 より転記>

<高度のアルツハイマー型認知症>

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)。

表 V-4 最終時の CIBIC plus

判定 投与群		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^{24, 25)}。

表 V-5 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]

<電子添文 17.1.2 より転記>

<レビー小体型認知症>

①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。

表 V-6 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
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。

表 V-7 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。

表 V-8 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^{26, 27)}。[5.6 参照]

<電子添文 17.1.3 より転記>

②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。

表 V-9 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。

表 V-10 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²⁸⁾。[5.6 参照]

<電子添文 17.1.4 より転記>

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

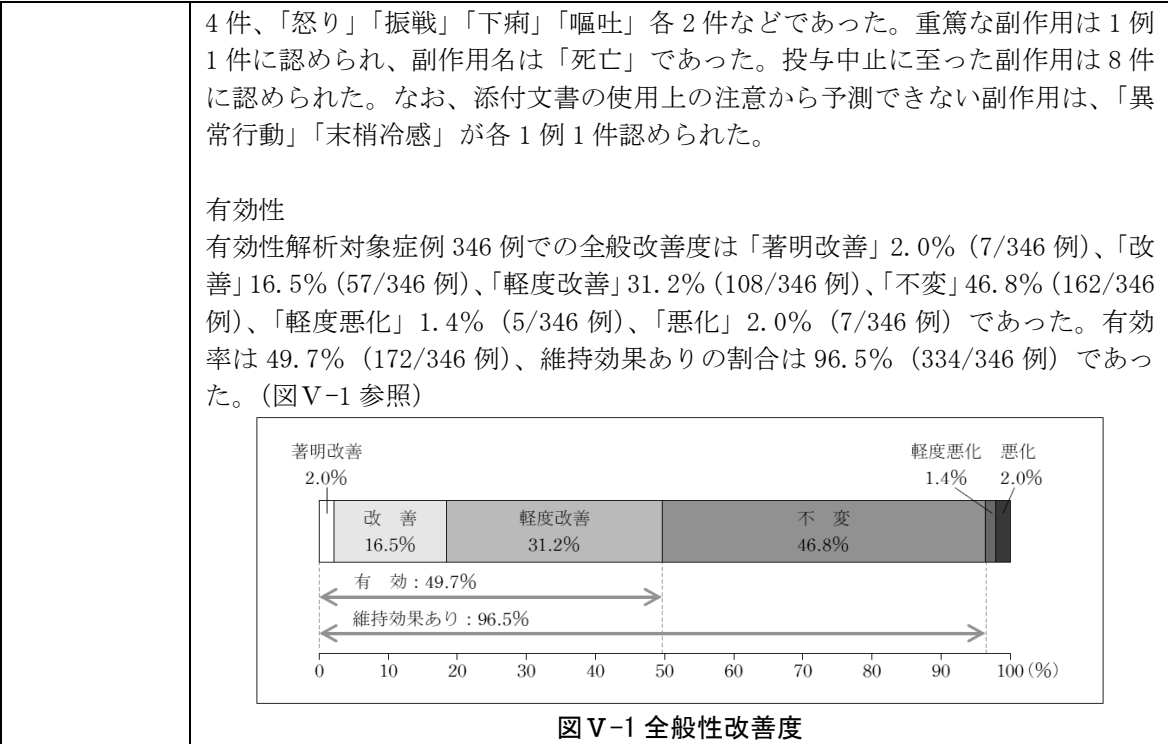
該当資料なし

(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

<ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg「明治」の使用成績調査²⁹⁾>：終了

試験の目的	高度アルツハイマー型認知症患者を対象に使用実態下でのドネペジル製剤から本剤 10mg/日に増量した時の安全性および有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
対象患者	高度アルツハイマー型認知症に対し、本剤 10mg/日へ初めて増量した患者（過去に一度でもドネペジル製剤 10mg/日を使用した患者は除外）
調査期間	2013 年 10 月 1 日～2014 年 12 月 31 日
症例数	有効性解析対象症例 346 例 安全性解析対象症例 378 例
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 378 例のうち、副作用は 24 例に 29 件認められ、副作用発現率は 6.35%（24/378 例）であった。副作用の内訳は「悪心」6 件、「食欲減退」



(「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

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

該当しない

(7) その他

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)。

表 V-11 最終評価時の CIBIC plus

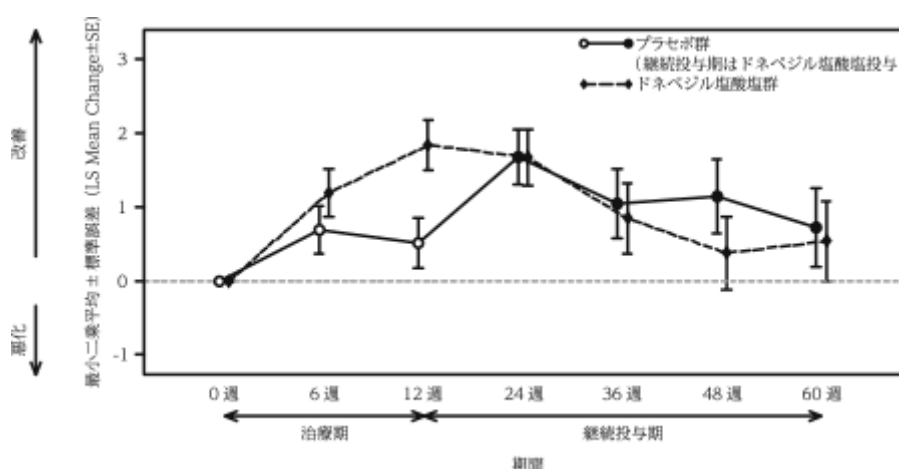
判定		著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
投与群	例数	1	10	22	17	19	5	0	74
	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	

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。

表 V-12 最終評価時の CIBIC plus (幻視の有無別)

判定 投与群			著明 改善	改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	悪化	著明 悪化	合計
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。



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。

図 V-2 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

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]

<電子添文 17.2.1 より転記>

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ガラントミン臭化水素酸塩³⁰⁾

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

アルツハイマー型認知症及び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^{28, 31~34)}。

＜電子添文 18.1 より転記＞

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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³¹⁾。

＜電子添文 18.2 より転記＞

2) 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^{32, 33)}。

＜電子添文 18.3 より転記＞

3) 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³⁴⁾。

スコポラミン誘発学習記憶障害ラットにおいて、8 方向放射状迷路課題に対して、学習記憶障害改善効果が認められた³⁵⁾。

＜電子添文 18.4 より転記＞

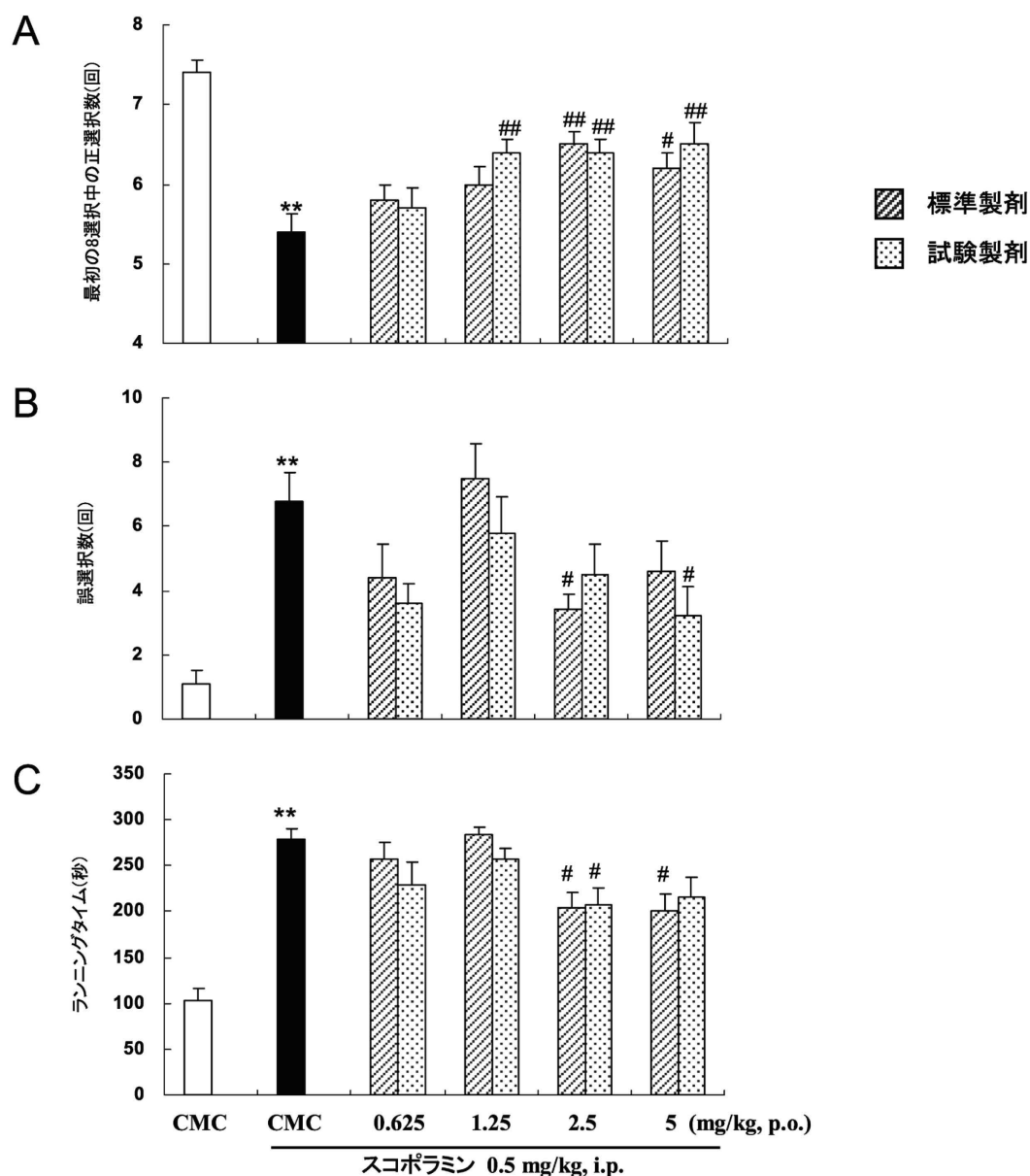
＜ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」の学習記憶障害改善作用の検討（ラット、*in vivo*）＞³⁵⁾

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」（試験製剤）及び標準製剤（5mg 錠）について、学習記憶障害改善作用を検討した。学習記憶障害改善作用は、ラットの 8 方向放射状迷路課題におけるスコポラミン誘発学習記憶障害モデルを用い、3 種の評価指標、すなわち最初の 8 選択中の正選択数、誤選択数、ランニングタイムから評価した。なお、薬剤の効果は、スコポラミン単独投与群と比較して 2 つ以上の指標で有意な差を示すことで有効と判断した。

両製剤を粉砕後、0.5%カルボキシメチルセルロース（0.5%CMC）で懸濁し、ドネペジル塩酸塩として 0.125、0.25、0.5 及び 1mg/mL の懸濁液を調製した。

雄性ラットに、両製剤の懸濁液又は 0.5%CMC を経口投与（ドネペジル塩酸塩として 0.625、1.25、2.5、5 又は 0mg/kg）し、30 分後にスコポラミン又は生理食塩水を腹腔内投与（0.5mg/kg）した。スコポラミン投与 30 分後に 8 方向放射状迷路課題を行った。

その結果、用量依存的にスコポラミンによる学習記憶障害を改善し、2.5mg/kg 以上で有効性を示した。



図VI-1 試験製剤及び標準製剤のラット 8 方向放射状迷路課題におけるスコポラミン誘発学習障害改善効果

A:最初の 8 選択中の正選択数(回)、B:誤選択数(回)、C:ランニングタイム(秒)

各カラム及び誤差線は 10 例の平均値±標準誤差を表す。

CMC; カルボキシメチルセルロース

** $p < 0.01$ 、正常動物群□との比較 (Student の t 検定)

$p < 0.05$ 、## $p < 0.01$ 、スコポラミン単独投与群■との比較 (Dunnett 型多重比較検定)

(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

1) 単回投与

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（C_{max}）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³⁶⁾。

表 VII-1 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	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (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±S.D., n=6)

<電子添文 16.1.1 より転記>

2) 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤 5mg 又は 8mg^{注)} 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³⁶⁾。

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。

<電子添文 16.1.2 より転記>

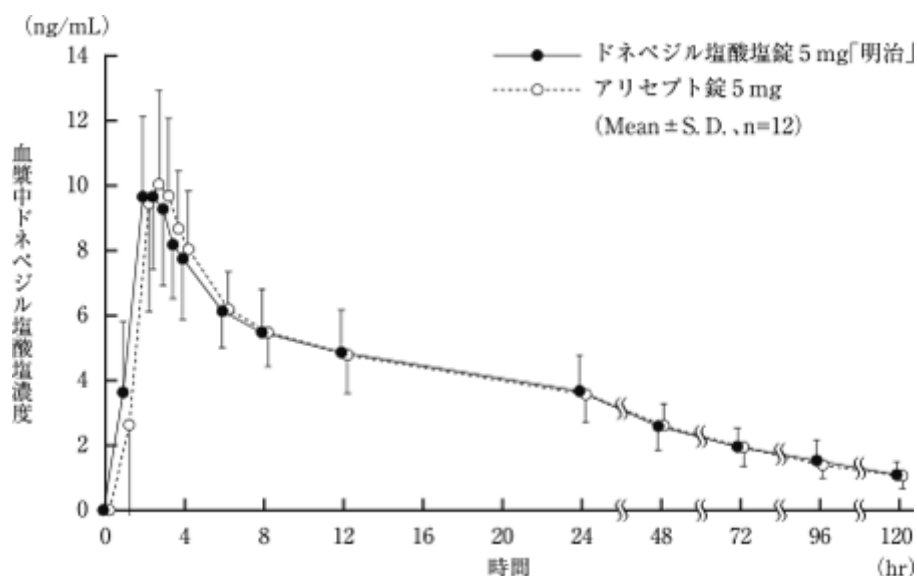
3) 生物学的同等性試験

(含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン 医薬審第 64 号(平成 12 年 2 月 14 日付)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)、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 医薬審発 786 号(平成 13 年 5 月 31 日付)及び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 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日付))

① ドネペジル塩酸塩錠

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」³⁷⁾

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」とアリセプト錠 5mg 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 5 mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 5mg 錠投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移

表VII-2 5mg 錠投与時の薬物動態パラメータ

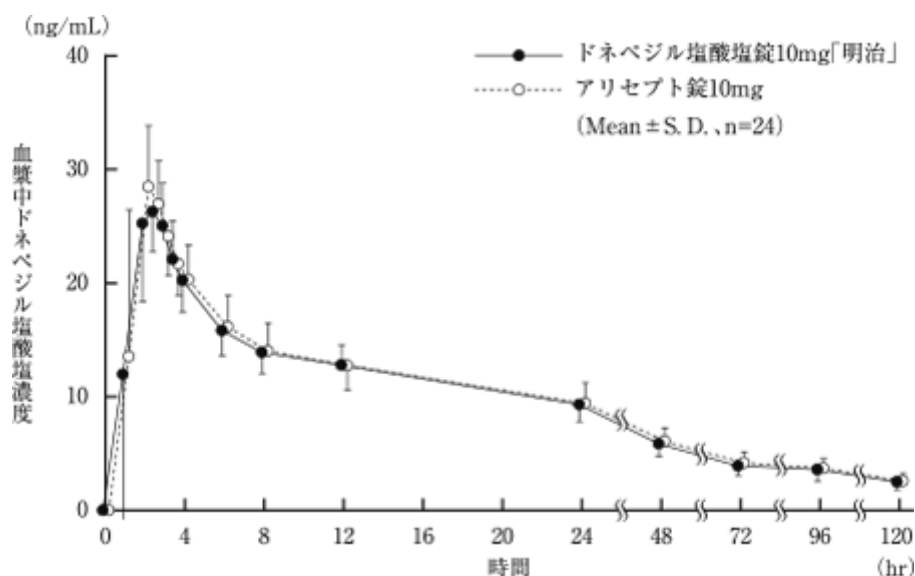
薬剤名	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠5mg「明治」	12	326.81±91.29	10.47±2.56	2.33±0.44	56.01±14.00
アリセプト錠5mg	12	320.33±79.99	10.62±2.84	2.50±0.60	52.39±10.89

(Mean±S.D.)

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

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」¹²⁾

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」とアリセプト錠 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 10mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して、血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を測定した。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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図Ⅶ-2 10mg 錠投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移

表Ⅶ-3 10mg 錠投与時の薬物動態パラメータ

薬剤名	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠10mg「明治」	24	787.12±121.07	29.72±5.42	2.19±0.60	49.88±11.24
アリセプト錠10mg	24	809.20±135.99	30.18±5.21	1.98±0.52	50.91± 8.67

(Mean±S.D.)

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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」^{12), 13)}

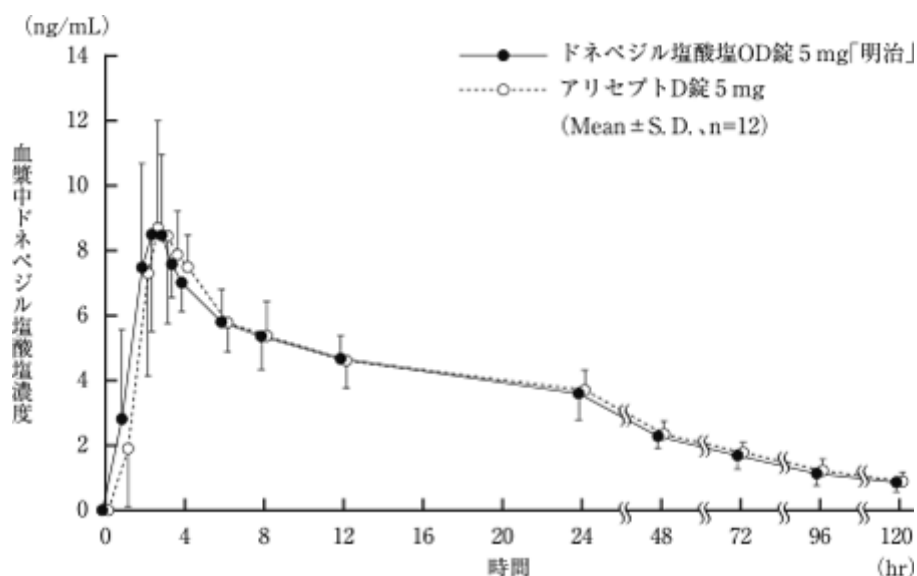
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。 (「IV. 9. 溶出性」の項参照)

② ドネペジル塩酸塩 OD 錠

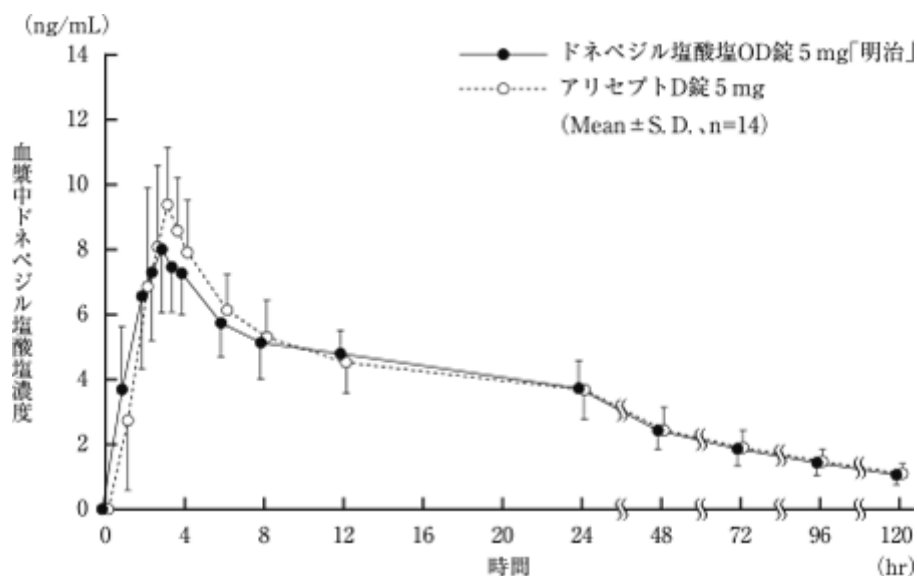
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」^{38, 39)}

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」とアリセプト D 錠 5mg 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 5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を測定した。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)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」とアリセプト D 錠 5mg は、水あり及び水なしで投与した。



図Ⅶ-3 5mgOD錠投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移(水あり服用)



図Ⅶ-4 5mgOD錠投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移(水なし服用)

表Ⅶ-4 5mgOD錠投与時の薬物動態パラメータ

服用	薬 剤 名	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「明治」	12	291.71±52.11	9.54±1.74	2.88±1.05	49.77±17.30
	アリセプトD錠5mg	12	299.14±47.72	9.64±2.04	2.71±0.62	48.65±13.29
水なし	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「明治」	14	311.14±62.65	8.48±1.74	3.04±0.63	59.72±20.59
	アリセプトD錠5mg	14	313.76±70.36	9.61±1.78	2.79±0.38	59.26±17.51

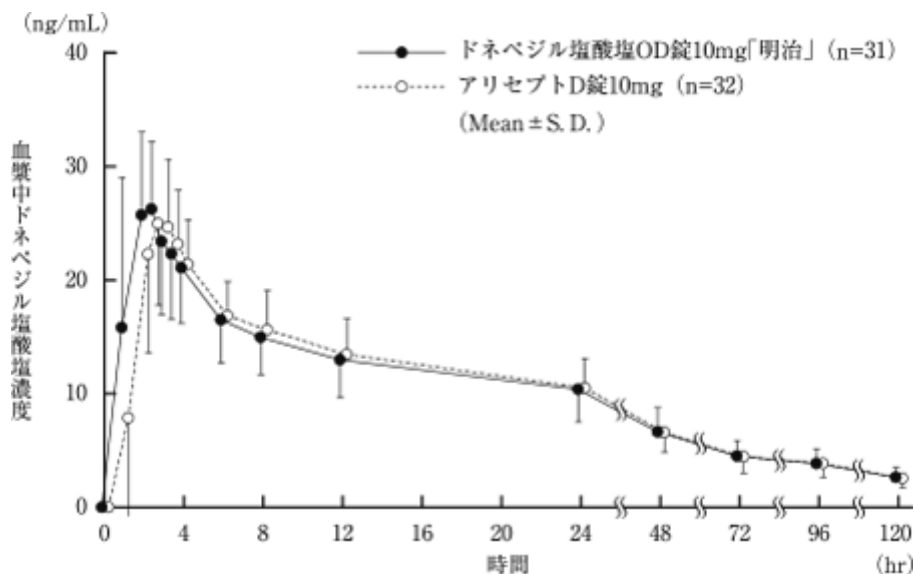
(Mean±S. D.)

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

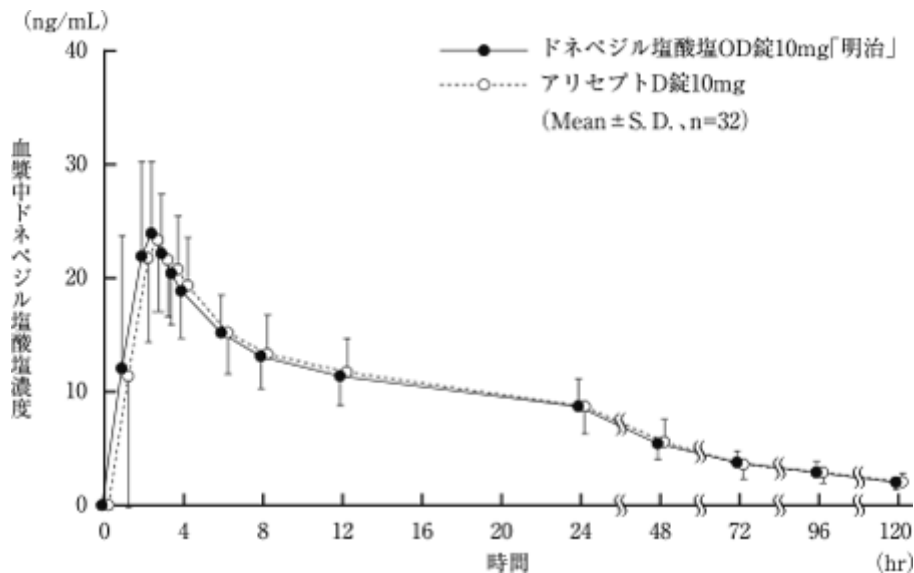
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」¹²⁾

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」とアリセプト D 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 10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」とアリセプト D 錠 10mg は、水あり及び水なしで投与した。



図VII-5 10mgOD 錠投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移(水あり服用)



図VII-6 10mgOD 錠投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移(水なし服用)

表Ⅶ-5 10mgOD錠投与時の薬物動態パラメータ

服用	薬 剤 名	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり	ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「明治」	31	857.76±226.23	28.85±6.88	2.13±0.76	49.80±10.93
	アリセプトD錠10mg	32	852.36±197.54	27.92±5.86	2.48±0.85	47.51±8.40
水なし	ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「明治」	32	718.07±168.40	26.89±7.35	2.25±0.70	46.35±9.48
	アリセプトD錠10mg	32	718.88±195.93	26.07±6.61	2.30±0.79	46.84±10.32

(Mean±S. D.)

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

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「明治」^{12), 16)}

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「明治」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。（「Ⅳ. 9. 溶出性」の項参照）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

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⁴⁰⁾。

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。

<電子添文 16. 2. 1 より転記>

「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

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数^{12, 37～39)}

	被験者数	消失速度定数 k _{e1} (hr ⁻¹)
ドネペジル塩酸塩錠5mg「明治」	12	0.0130±0.0029
ドネペジル塩酸塩錠10mg「明治」	24	0.0146±0.0033

(Mean±S. D.)

	水あり服用時		水なし服用時	
	被験者数	消失速度定数 k_{el} (hr ⁻¹)	被験者数	消失速度定数 k_{el} (hr ⁻¹)
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「明治」	12	0.0153±0.0046	14	0.0127±0.0037
ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「明治」	31	0.0145±0.0029	32	0.0156±0.0034

(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

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「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

*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^{36, 41)}。

<電子添文 16.3 より転記>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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⁴²⁾。

＜電子添文 16.4 より転記＞

(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

健康成人男子に錠 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、錠 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%、ふん中で 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、ふん中排泄率は 8.4% であった³⁶⁾。

＜電子添文 16.5 より転記＞

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。

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

(1) 腎機能障害患者

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⁴³⁾ (外国人データ)。

＜電子添文 16.6.1 より転記＞

(2) 肝機能障害患者

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 C_{max} 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⁴⁴⁾ (外国人データ)。

＜電子添文 16.6.2 より転記＞

(3) 高齢者

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、 C_{max} 、 t_{max} 及び AUC に有意な差は認められなかった⁴⁵⁾。

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。

＜電子添文 16.6.3 より転記＞

11. その他

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

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」を参照すること。

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」を参照すること。

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。

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。

(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。

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

(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。

(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]

(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

10.2 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	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。

アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等		
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		
キニジン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチトクロームP450 (CYP2D6) 阻害作用による。
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 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

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 急性膀胱炎 (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)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、掻痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便秘失禁	
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。

＜ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg「明治」の使用成績調査＞²⁹⁾

副作用発現状況

安全性解析対象症例数	378	
副作用発現症例数	24	
副作用発現件数	29	
副作用発現率 (%)	6.35	
副作用の種類 ^{a)}	発現症例数	発現率 (%)
	件数	件数率
代謝および栄養障害	4	1.06
食欲減退	4	1.06
精神障害	5	1.32
攻撃性	1	0.26
怒り	2	0.53
脱抑制	1	0.26
* 異常行動	1	0.26
神経系障害	4	1.06
意識変容状態	1	0.26
頭痛	1	0.26
振戦	2	0.53
心臓障害	1	0.26
徐脈	1	0.26
血管障害	1	0.26
* 末梢冷感	1	0.26
胃腸障害	10	2.65
下痢	2	0.53
悪心	6	1.59
嘔吐	2	0.53
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.79
胸部不快感	1	0.26
死亡	1	0.26
倦怠感	1	0.26
臨床検査	1	0.26
血圧低下	1	0.26

a) 副作用の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」Ver. 17.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) を用いて集計

* 添付文書「2014 年 11 月改訂 (第 11 版)」の使用上の注意から予測できない副作用

網掛け部分: SOC、発現症例数、発現率 (%)

非網掛け部分: PT、発現件数、発現件数率 (%)

要因別副作用発現状況

要 因		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現率 (%) ^{a)}
合計		378	24	29	6.35
性別	男	127	7	9	5.51
	女	251	17	20	6.77
年齢	55 歳未満	2	0	0	0
	55 歳以上 65 歳未満	8	1	1	12.50
	65 歳以上 75 歳未満	56	4	6	7.14
	75 歳以上 85 歳未満	190	11	14	5.79
	85 歳以上	122	8	8	6.56
体重	40kg 未満	27	2	3	7.41
	40kg 以上 50kg 未満	75	6	7	8.00
	50kg 以上 60kg 未満	68	3	3	4.41
	60kg 以上	42	0	0	0
	不明	166	13	16	7.83
診療区分	入院	40	2	3	5.00
	外来	333	22	26	6.61
	往診	5	0	0	0

a) 副作用発現率 (%) = 副作用発現症例数 / 症例数

要因別副作用発現状況（つづき）

要 因		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現率(%) ^{a)}	
合計		378	24	29	6.35	
合併症の有無	無	90	4	4	4.44	
	有	283	19	24	6.71	
	不明	5	1	1	20.00	
発症時年齢	55 歳未満	4	0	0	0	
	55 歳以上 65 歳未満	14	1	1	7.14	
	65 歳以上 75 歳未満	69	6	9	8.70	
	75 歳以上 85 歳未満	170	11	13	6.47	
	85 歳以上	45	2	2	4.44	
	不明	76	4	4	5.26	
罹病期間	3 年未満	231	17	21	7.36	
	3 年以上 5 年未満	33	2	2	6.06	
	5 年以上 10 年未満	9	1	2	11.11	
	10 年以上	5	0	0	0	
	不明	100	4	4	4.00	
本剤 10mg/日増量開始までの ドネペジル製剤投与期間	1 ヲ月未満	4	0	0	0	
	1 ヲ月以上 2 ヲ月未満	29	2	2	6.90	
	2 ヲ月以上 3 ヲ月未満	23	0	0	0	
	3 ヲ月以上 6 ヲ月未満	38	2	2	5.26	
	6 ヲ月以上 12 ヲ月未満	42	6	7	14.29	
	1 年以上 2 年未満	62	3	4	4.84	
	2 年以上 4 年未満	80	6	9	7.50	
	4 年以上	61	4	4	6.56	
	不明	39	1	1	2.56	
本剤 10mg/日増量開始直前の ドネペジル製剤 1 日投与量	5mg/日	352	22	27	6.25	
	5mg/日超 10mg/日未満	26	2	2	7.69	
併用薬剤の有無 (種類別)	定型抗精神病薬	無	373	24	29	6.43
		有	5	0	0	0
	非定型抗精神病薬	無	322	22	25	6.83
		有	56	2	4	3.57
	抗うつ薬	無	335	22	26	6.57
		有	43	2	3	4.65
	抗不安薬	無	355	21	24	5.92
		有	23	3	5	13.04
	睡眠薬	無	312	21	25	6.73
		有	66	3	4	4.55
	抗てんかん薬	無	361	23	27	6.37
		有	17	1	2	5.88
	抗パーキンソン薬	無	363	23	28	6.34
		有	15	1	1	6.67
脳循環・代謝改善薬	無	355	24	29	6.76	
	有	23	0	0	0	
漢方薬	無	337	20	25	5.93	
	有	41	4	4	9.76	
消化器系薬剤	無	269	15	16	5.58	
	有	109	9	13	8.26	
抗認知症薬 (メマンチン塩酸塩)	無	324	19	23	5.86	
	有	54	5	6	9.26	

a) 副作用発現率 (%) = 副作用発現症例数 / 症例数

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

〈製剤共通〉

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。

〈OD 錠〉

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

〈OD 錠〉

14.2.1 自動分包機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットのセット位置および錠剤投入量などに配慮すること。

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。

(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。

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

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

「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

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」を、ドネペジル塩酸塩として 1mg/kg 及び 10mg/kg の用量で、雄ラットに単回経口投与し、急性期の毒性徴候について検討した。

その結果、いずれの群にも死亡は認められなかった⁴⁶⁾。

(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

該当資料なし

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(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：ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg「明治」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドネペジル塩酸塩 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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」

設定されていない

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg「明治」

20. 取扱い上の注意

〈OD 錠〉

20.1 PTP 包装は開封後、湿気を避けて保存すること（なお、光により変色することがあるため、PTP に UV カットフィルムを使用している）。

20.2 分包した場合は、光を遮り、湿気を避けて保存すること（光により変色、湿気により吸湿することがある）。

20.3 製剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白く見えることがある。

〈OD 錠 3mg〉

20.4 錠剤表面に黄色い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

〈OD 錠 10mg〉

20.5 錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

患者向け資材

・ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」・ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」をお飲みになる患者さんのご家族・介護者の方へ＜投与開始時の服薬指導用＞

・ドネペジル塩酸塩錠「明治」・ドネペジル塩酸塩 OD 錠「明治」をお飲みになる患者さんのご家族・介護者の方へ＜5mg への増量後の服薬指導用＞

（「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・5mg・10mg、アリセプト[®]D 錠 3mg・5mg・10mg、

アリセプト[®]内服ゼリー3mg・5mg・10mg、アリセプト[®]細粒 0.5%、

アリセプト[®]ドライシロップ 1%

同効薬：ガラントミン臭化水素酸塩、リバスチグミン³⁰⁾

7. 国際誕生年月日

1996 年 11 月²⁾

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「明治」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00977000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00979000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01454000	2013 年 12 月 13 日	2011 年 12 月 13 日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00978000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00980000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「明治」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01455000	2013 年 12 月 13 日	2011 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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg「明治」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg「明治」

効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2013 年 6 月 26 日
内容：従来、「軽度及び中等度アルツハイマー型認知症」に限定されていた効能・効果、用法・用量について、「高度アルツハイマー型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果、用法・用量となった。 ・効能・効果：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 ・用法・用量：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。

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg「明治」

(1) 効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2019 年 3 月 13 日
内容：従来、「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」に限定されていた効能・効果、用法・用量について、「レビー小体型型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果、用法・用量となった。 ・効能・効果：アルツハイマー型認知症及びレビー小体型型認知症における認知症症状の進行抑制 ・用法・用量：アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 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。
(2) 用法・用量の一部変更承認：2023 年 4 月 26 日
内容：レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制の「用法・用量」に以下の内容を追記した。 「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。」

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」	1190012F1271	1190012F1271	121125201	622112501
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」	1190012F2278	1190012F2278	121126901	622112601
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」	1190012F5269	1190012F5269	122859501	622285901
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」	1190012F3240	1190012F3240	121127601	622112701
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」	1190012F4246	1190012F4246	121128301	622112801
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「明治」	1190012F6273	1190012F6273	122860101	622286001

14. 保険給付上の注意

(1) 本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

(2) 「ドネペジル塩酸塩製剤の保険適用に係る留意事項について」(令和 4 年 11 月 29 日、保医発 1129 第 1 号)に基づき、後発医薬品のドネペジル塩酸塩製剤についても先発医薬品と同様の保険適用上の取扱い及び対応となっております。本製剤をレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制に用いる場合は、診療報酬明細書の摘要欄の記載にご注意ください。詳細は同通知でご確認ください。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書（廣川書店）
- 2) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021（株式会社じほう）
- 3) 第十八改正日本薬局方<<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>>（2024/9/17 アクセス）
- 4) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000762】
- 5) ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg「明治」の苛酷試験に関する資料（社内資料）【D000766】
- 6) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000765】
- 7) ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000779】
- 8) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000771】
- 9) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg「明治」の苛酷試験に関する資料（社内資料）【D000776】
- 10) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000773】
- 11) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000783】
- 12) 内田直樹 他：医学と薬学 65(6) 739-750 (2011)
- 13) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000763】
- 14) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000768】
- 15) ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000780】
- 16) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000770】
- 17) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000777】
- 18) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000781】
- 19) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」の溶出性に関する資料（社内資料）【D000053】
- 20) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」の溶出性に関する資料（社内資料）【D000054】
- 21) ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」の溶出性に関する資料（社内資料）【D000055】
- 22) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11(6):299-313 (PMID : 11044775)
- 23) アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト.2. (5)
- 24) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25(5):399-407 (PMID : 18391486)
- 25) アリセプト錠/D 錠/細粒：2007 年 8 月 23 日承認、審査報告書
- 26) 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
- 27) Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012;72(1):41-52 (PMID : 22829268)
- 28) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015;7(4):1-10
- 29) 竹中修一 他：診療と新薬 53(1) 17-32 (2016)
- 30) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>（2024/9/17 アクセス）
- 31) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26(S):S1277-S1282
- 32) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26(S):S1283-S1294
- 33) 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998;26(S):S1303-S1311
- 34) 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998;26(S):S1313-S1320
- 35) 近藤真帆ほか：診療と新薬, 2011;48(7):647-652
- 36) アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ヘ.3. (1)
- 37) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）【D000050】
- 38) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「明治」の水あり服用時の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）【D000051】

- 39) ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「明治」の水なし服用時の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）【D000052】
- 40) アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要へ. 3. (2)
- 41) アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要へ. 2. (2)
- 42) 松井賢司ら：薬物動態， 2000;15(2):101-111
- 43) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S. 1):56-60 (PMID : 9839768)
- 44) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46. (S. 1):51-55 (PMID : 9839767)
- 45) アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要へ. 3. (3)
- 46) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」の経口投与による雄ラットを用いる単回投与毒性試験（社内資料）【D000785】

2. その他の参考文献

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日)
- ・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 医薬審発第 786 号(平成 13 年 5 月 31 日)
- ・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 薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日)
- ・含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン 医薬審第 64 号(平成 12 年 2 月 14 日)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外における発売状況は以下の通りである。(2024年9月時点)

国名	販売名
米国	ARICEPT® 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

本邦における承認された用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況と異なる。

6. 用法・用量

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年12月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of ARICEPT in pregnant women. In animal studies, developmental toxicity was not observed when donepezil was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis, but administration to rats during the latter part of pregnancy and throughout lactation resulted in increased stillbirths and decreased offspring survival at clinically relevant doses [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated

出典	記載内容
	population are unknown. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Oral administration of donepezil to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis did not produce any teratogenic effects at doses up to 16 mg/kg/day (approximately 6 times the maximum recommended human dose [MRHD] of 23 mg/day on a mg/m² basis) and 10 mg/kg/day (approximately 7 times the MRHD on a mg/m² basis), respectively. Oral administration of donepezil (1, 3, 10 mg/kg/day) to rats during late gestation and throughout lactation to weaning produced an increase in stillbirths and reduced offspring survival through postpartum day 4 at the highest dose. The no-effect dose of 3 mg/kg/day is approximately equal to the MRHD on a mg/m² basis. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of donepezil or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ARICEPT and any potential adverse effects on the breastfed infant from ARICEPT or from the underlying maternal condition.

オーストラリアの分類	分 類
An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3*

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

B3 : 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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

※ : <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> (2024 年 9 月 12 日アクセス)

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 12 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

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。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

ドネペジル塩酸塩錠「明治」及び OD 錠「明治」の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			開始時	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²
照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	含量(%)	99.2	91.1
		類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。	

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「明治」

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			開始時	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²
照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	含量(%)	99.4	91.7
		類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。	

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「明治」

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			開始時	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²
照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	含量(%)	99.6	92.6
		類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。	

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			開始時	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²
照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	含量(%)	100.1	99.0
		類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。	

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間	
				開始時	2 週間
温度	40℃	ガラス瓶気密	含量(%)	100.8	99.8
			類縁物質(%)	開始時から増加はみられなかった。	
湿度	25℃75%RH	ガラス瓶開放	含量(%)	100.8	99.8
			類縁物質(%)	開始時から増加はみられなかった。	

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間	
				開始時	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²
光	照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²	シャーレ開放	含量(%)	100.8	98.8
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。	

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」

保存条件		保存形態	試験項目	保存期間	
				開始時	総照度 120 万 lux・hr 総強度 200W・h/m ²
照度約 1 万 lux 強度 3.5W・h/m ²		シャーレ開放	含量(%)	99.8	99.2
			類縁物質(%)	開始時から増加が認められた。	

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊性及び懸濁液の経管投与チューブの通過性

ドネペジル塩酸塩錠 3mg・5mg・10mg 「明治」

【試験方法】

錠剤 1 錠を 20mL のシリンジに入れ、約 55℃とした温水 20mL を吸い取って静置した。5 分後に攪拌して状態を確認したのち、引き続き静置した。10 分後、再度攪拌した懸濁液を 8Fr.、120cm の経管栄養チューブに通して、不溶成分による閉塞の発生有無を評価した。

【試験結果】

試験	チューブの種類	結果
崩壊懸濁試験		いずれの規格においても5分後には錠剤が崩壊しており、フィルム膜の一部がシリンジ壁に付着残存している状態であった。10分後の攪拌ではフィルム膜も溶解した。
通過性試験	サイズ8Fr. 長さ120cmチューブ	いずれの規格においてもチューブを閉塞することなく通過した。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg・5mg・10mg 「明治」

【試験方法】

錠剤 1 錠を 20mL のシリンジに入れ、約 55℃とした温水 20mL を吸い取って静置した。5 分後に攪拌して状態を確認したのち、その懸濁液を 8Fr.、120cm の経管栄養チューブに通して、不溶成分による閉塞の発生有無を評価した。

【試験結果】

試験	チューブの種類	結果
崩壊懸濁試験		いずれの規格においてもすべて5分以内に錠剤が崩壊した。
通過性試験	サイズ8Fr. 長さ120cmチューブ	いずれの規格においてもチューブを閉塞することなく通過した。

2) 懸濁液の安定性

懸濁後の安定性について、以下の試験方法で実施した。

【試験方法】

ドネペジル塩酸塩として 40mg/100mL の濃度となるように懸濁し、ふたをして 10 分静置後振り混ぜて得られた懸濁液について安定性を評価した。OD 錠については、懸濁液の濃度 (20mg/100mL 及び 10mg/100mL) を変えて、追加試験を行った。

【試験結果】

懸濁状態での安定性 (含量%)	開始時	3 時間後	6 時間後
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「明治」	98.6	97.3	99.6
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「明治」	98.8	97.1	97.0
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「明治」	96.0	96.4	96.7

懸濁状態での安定性 (含量%)	40mg/100mL			20mg/100mL			10mg/100mL		
	開始時	3 時間後	6 時間後	開始時	3 時間後	6 時間後	開始時	3 時間後	6 時間後
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「明治」	88.7	91.4	93.5	89.7	96.3	97.4	96.1	98.7	98.1
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「明治」	88.3	91.5	93.2	92.2	96.3	97.1	98.0	97.6	98.2
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「明治」	88.8	91.7	93.3	93.8	95.5	96.1	100.0	97.4	97.4

2. その他の関連資料

患者向け資料

＜投与開始時の服薬指導用＞

・ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」・ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」をお飲みになる患者さんのご家族・介護者の方へ

表面

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「明治」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「明治」

をお飲みになる患者さんの **ご家族 介護者** の方へ

普通錠
 ドネペジル塩酸塩 3mg 明治
 ドネペジル ドネペジル
 3mg meiji 3mg

OD錠
 ドネペジル塩酸塩 OD 3mg 明治
 ドネペジル OD ドネペジル OD
 3mg meiji 3mg
 (実物大)

主治医の指示に従って、
 決められた量を
 服用してください。

監修：
 獨協医科大学 副学長 脳神経内科
平田 幸一 先生

meiji

裏面

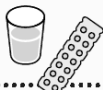
注意！

- ❗ お薬は、ご家族、介護者が管理してください。
- ❗ お薬を飲み忘れても、2日分を一度に飲ませないで下さい。過量に飲んでしまった場合は、直ぐに病院へ連絡してください。
- ❗ お薬の服用をあなたの判断で中止しないでください。
- ❗ いつもと違う症状や状態が持続した場合は、主治医または薬剤師にご相談ください。



Meiji Seika ファルマ株式会社 DN001004®
 (GT)
 改訂：2020.1

中面

 **お薬の飲み方**

最初の1～2週間は、
3 mg錠（黄色の錠剤）を
1日1回服用します。

↓

その後、
5 mg錠（白色の錠剤）を
1日1回服用します。



OD錠に関する注意事項
 OD錠は、少量の水でも崩壊しやすいよう改良された製剤です（唾液でも溶けます）。長い時間口の中に含んでいると、しびれを感じる場合があります。

お薬を飲んでいる時に、
 以下のような症状が出ることがあります。

- 吐き気や食欲不振

- 便がやわらかくなる

- 活発になりすぎる

- 落ち着きがなくなる


いつもと違う症状や状態が持続した場合は、
 主治医にご相談ください。

<5mg へ増量後の服薬指導用>

・ドネペジル塩酸塩錠「明治」・ドネペジル塩酸塩 OD 錠「明治」をお飲みになる患者さんのご家族・介護者の方へ

表面

ドネペジル塩酸塩錠「明治」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠「明治」

をお飲みになる患者さんの
ご家族 介護者の方へ

主治医の指示に従って、
決められた量を
服用させてください。



監修：
獨協医科大学 副学長 脳神経内科
平田 幸一 先生

meiji

裏面

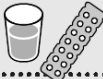
注意！

- ❗ お薬は、ご家族、介護者が管理してください。
- ❗ お薬を飲み忘れても、2日分を一度に飲ませないで下さい。過量に飲んでしまった場合は、直ぐに病院へ連絡してください。
- ❗ お薬の服用をあなたの判断で中止しないでください。
- ❗ いつもと違う症状や状態が持続した場合は、主治医または薬剤師にご相談ください。



Meiji Seika ファルマ株式会社 DN001104®
(G1)
改訂：2020.1

中面

 **お薬の飲み方**

**5 mg 錠（白色の錠剤）を
1日1回服用します。**

症状によっては、お薬の量が増えることがあります。

3 mg 錠 (黄色の錠剤)	と	3 mg 錠 (黄色の錠剤)
3 mg 錠 (黄色の錠剤)	と	5 mg 錠 (白色の錠剤)
5 mg 錠 (白色の錠剤)	と	5 mg 錠 (白色の錠剤)
10 mg 錠 (ピンクの錠剤)		



お薬の量が増えた時は、特に吐き気や食欲不振といった症状がみられることがあります。

OD錠に関する注意事項 OD錠は、少量の水でも崩壊しやすいよう改良された製剤です(唾液でも溶けます)。長い時間口の中に含んでいると、しびれを感じることがあります。

お薬を飲んでいる時に、
以下のような症状が出ることがあります。

- 吐き気や食欲不振

- 便がやわらかくなる

- 活発になりすぎる

- 落ち着きがなくなる


いつもと違う症状や状態が持続した場合は、
主治医にご相談ください。

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

Manufactured by
THAI MEIJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Thailand

IFDN014018