

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 2013 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

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」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS「DSEP」

ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠

剤形	錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）		
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 OD 錠 3mg 「DSEP」： 1錠中ドネペジル塩酸塩 3mg（日局）を含有 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」： 1錠中ドネペジル塩酸塩 5mg（日局）を含有 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」： 1錠中ドネペジル塩酸塩 10mg（日局）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・発売年月日		OD錠3mg、OD錠5mg	OD錠10mg
	製造販売承認年月日	2012年2月15日	2013年8月15日
	薬価基準収載年月日	2012年6月22日	2013年12月13日
	発売年月日	2012年6月22日	2013年12月13日
開発・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2019年3月改訂（第10版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 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 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	12
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	12
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
(1) 和 名	2	14. その他	12
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	13
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	13
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	13
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	13
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	13
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	13
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	13
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	13
7. CAS登録番号	3	2) 比較試験	13
III. 有効成分に関する項目	4	3) 安全性試験	13
1. 物理化学的性質	4	4) 患者・病態別試験	13
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	13
(2) 溶解性	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	13
(3) 吸湿性	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	14
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	15
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	15
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	15
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	16
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	16
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	16
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	16
(3) 識別コード	5	(4) 中毒域	20
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	20
2. 製剤の組成	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	20
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(2) 添加物	5	(1) 解析方法	20
(3) その他	6	(2) 吸収速度定数	20
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(3) バイオアベイラビリティ	20
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 消失速度定数	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(5) クリアランス	21
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	12		

(6) 分布容積.....	21	16. その他.....	28
(7) 血漿蛋白結合率.....	21		
3. 吸 収.....	21	IX. 非臨床試験に関する項目	29
4. 分 布.....	21	1. 薬理試験.....	29
(1) 血液－脳関門通過性.....	21	(1) 薬効薬理試験.....	29
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	21	(2) 副次的薬理試験.....	29
(3) 乳汁への移行性.....	21	(3) 安全性薬理試験.....	29
(4) 髄液への移行性.....	21	(4) その他の薬理試験.....	29
(5) その他の組織への移行性.....	21	2. 毒性試験.....	29
5. 代 謝.....	21	(1) 単回投与毒性試験.....	29
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	21	(2) 反復投与毒性試験.....	29
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	21	(3) 生殖発生毒性試験.....	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	21	(4) その他の特殊毒性.....	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	22	X. 管理的事項に関する項目	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	22	1. 規制区分.....	30
6. 排 泄.....	22	2. 有効期間又は使用期限.....	30
(1) 排泄部位及び経路.....	22	3. 貯法・保存条件.....	30
(2) 排泄率.....	22	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	30
(3) 排泄速度.....	22	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	30
7. トランスポーターに関する情報.....	22	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）.....	30
8. 透析等による除去率.....	22	(3) 調剤時の留意点について.....	30
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23	5. 承認条件等.....	30
1. 警告内容とその理由.....	23	6. 包 装.....	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	23	7. 容器の材質.....	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	23	8. 同一成分・同効薬.....	31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	23	9. 国際誕生年月日.....	31
5. 慎重投与内容とその理由.....	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	24	11. 薬価基準収載年月日.....	31
7. 相互作用.....	24	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	31
(1) 併用禁忌とその理由.....	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
(2) 併用注意とその理由.....	24	14. 再審査期間.....	32
8. 副作用.....	25	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	32
(1) 副作用の概要.....	25	16. 各種コード.....	32
(2) 重大な副作用と初期症状.....	25	17. 保険給付上の注意.....	32
(3) その他の副作用.....	26	XI. 文 献	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	26	1. 引用文献.....	33
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	26	2. その他の参考文献.....	33
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	27	XII. 参考資料	34
9. 高齢者への投与.....	27	1. 主な外国での発売状況.....	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	27	2. 海外における臨床支援情報.....	34
11. 小児等への投与.....	27	XIII. 備 考	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	27	その他の関連資料.....	35
13. 過量投与.....	27		
14. 適用上の注意.....	28		
15. その他の注意.....	28		

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 OD錠 3mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩 OD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、2012年2月に承認を取得し、2012年6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 OD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・製剤学的特性

- (1) アルツハイマー型認知症では、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の中核症状である認知機能障害の進行を抑制する。
- (2) ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」は、唾液のみで服用が可能である。
- (3) 重大な副作用として、QT 延長、心室頻拍 (torsades 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、失神、心筋梗塞、心不全、消化性潰瘍、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、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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

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」

(2)洋 名

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 3mg 「DSEP」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg 「DSEP」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD 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)

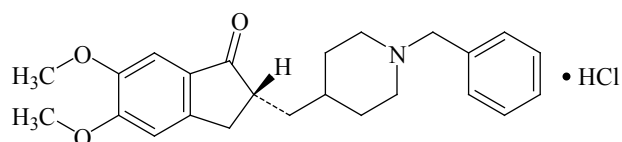
Donepezil Hydrochloride (JAN)

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)

(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：OHK8993 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「DSEP」)

開発番号：OHK8994 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」)

開発番号：OHK8997 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」)

7. CAS 登録番号

120011-70-3 (Donepezil Hydrochloride)

120014-06-4 (Donepezil)

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

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)

4. 有効成分の定量法










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、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード
				直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」	1錠中 ドネペジル塩酸塩 (日局) 3mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	黄色				ドネペジル OD 3 DSEP ドネペジル OD 3 第一三共エスファ
				8.0	3.3	190	
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」	1錠中 ドネペジル塩酸塩 (日局) 5mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	白色				ドネペジル OD 5 DSEP ドネペジル OD 5 第一三共エスファ
				8.0	3.3	190	
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」	1錠中 ドネペジル塩酸塩 (日局) 10mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡赤色				ドネペジル OD 10 DSEP ドネペジル OD 10 第一三共エスファ
				9.5	4.0	340	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」：ドネペジル OD 3 DSEP、ドネペジル OD 3 第一三共エスファ

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」：ドネペジル OD 5 DSEP、ドネペジル OD 5 第一三共エスファ

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」：ドネペジル OD 10 DSEP、ドネペジル OD 10 第一三共エスファ

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」：1錠中に日本薬局方ドネペジル塩酸塩 3mg を含有

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」：1錠中に日本薬局方ドネペジル塩酸塩 5mg を含有

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」：1錠中に日本薬局方ドネペジル塩酸塩 10mg を含有

(2) 添加物

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」：D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、*t*-メントール、香料

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」：D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、*t*-メントール、香料

IV. 製剤に関する項目

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」：D-マンニトール、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、*l*-メントール、香料

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1)加速条件下での安定性試験¹⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩 OD 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	OD 錠 3mg〔黄色の素錠〕	適	適	適	適
	OD 錠 5mg〔白色の素錠〕	適	適	適	適
	OD 錠 10mg〔淡赤色の素錠〕	適	適	適	適
確認試験：紫外可視吸収スペクトル〔※1〕		適	適	適	適
純度試験：液体クロマトグラフィー		適	適	適	適
製剤均一性試験〔※2〕		適	適	適	適
崩壊試験		適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15分、80%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕 ^{※3} (平均含有率(%)±C.V.)	OD 錠 3mg	101.8±0.5	102.2±0.7	102.3±0.7	101.8±0.5
	OD 錠 5mg	100.6±1.1	101.5±0.9	101.3±0.6	101.5±0.6
	OD 錠 10mg	101.0±0.6	101.5±0.7	101.7±0.8	101.1±0.7

バラ包装 (OD 錠 5mg、OD 錠 10mg)

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	OD 錠 5mg〔白色の素錠〕	適	適	適	適
	OD 錠 10mg〔淡赤色の素錠〕	適	適	適	適
確認試験：紫外可視吸収スペクトル〔※1〕		適	適	適	適
純度試験：液体クロマトグラフィー		適	適	適	適
製剤均一性試験〔※2〕		適	適	適	適
崩壊試験		適	適	適	適
溶出試験〔pH6.8、50rpm、15分、80%以上〕		適	適	適	適
定量〔95.0～105.0%〕 ^{※3} (平均含有率(%)±C.V.)	OD 錠 5mg	100.6±1.1	101.6±0.4	101.7±0.8	101.3±0.6
	OD 錠 10mg	101.0±0.6	101.2±0.8	101.0±0.7	101.6±0.7

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

※2：OD 錠 3mg「DSEP」、OD 錠 5mg「DSEP」：判定値 15%以内、OD 錠 10mg「DSEP」：判定値 15.0%以内

※3：3Lot の平均値

(2)無包装状態での安定性試験¹⁾

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」及びドネペジル塩酸塩 OD 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、溶出試験、残存率、純度試験、硬度〕を行った。

試験条件		結 果		
		OD 錠 3mg 「DSEP」	OD 錠 5mg 「DSEP」	OD 錠 10mg 「DSEP」
温度	40℃、密栓、3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	25℃、75%RH、開放、3 ヶ月	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	変化なし	変化なし	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性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 OD 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

pH3.0 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、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH3.0）

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】、【pH3.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【pH3.0、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。

【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 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±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

試験結果：すべての溶出試験条件の中で、試験液 水（回転数 50rpm）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」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは、判定できなかった。

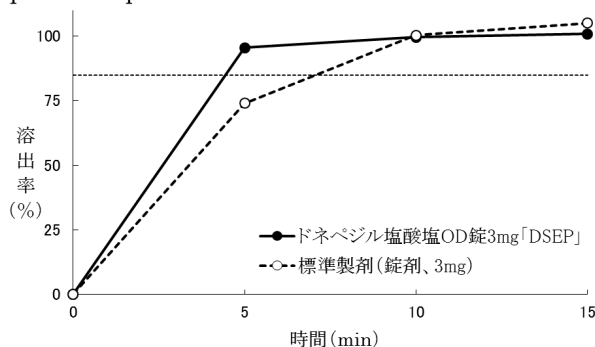
IV. 製剤に関する項目

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

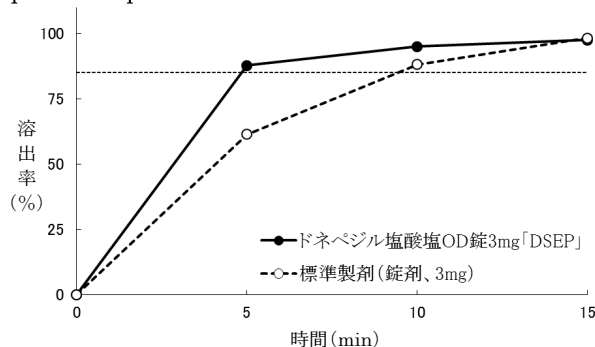
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			f2 関数	判定	判定基準 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「DSEP」 の溶出条件)	
		ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「DSEP」	標準製剤 (錠剤、3mg)	差 (絶対値)				
50rpm	pH1.2	15	100.9	105.1	4.2	適	≥85%又は±15%	
	pH3.0	15	97.5	98.3	0.8			
	pH6.8	15	97.3	99.3	2.0			
	水	5	54.5	31.1	23.4	29.7	不適	±12%又はf2関数≥46
		360	73.2	52.6	20.6			
100rpm	pH3.0	15	100.3	103.3	3.0	適	≥85%又は±15%	

(溶出曲線)

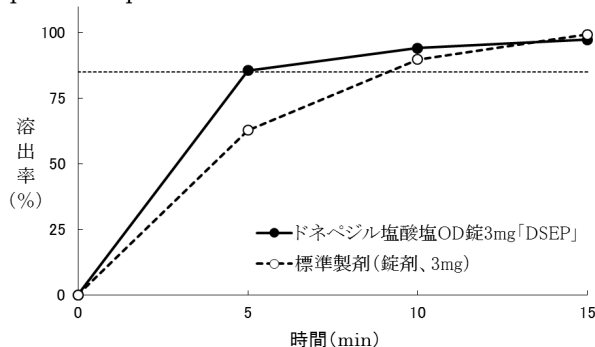
pH1.2/50rpm



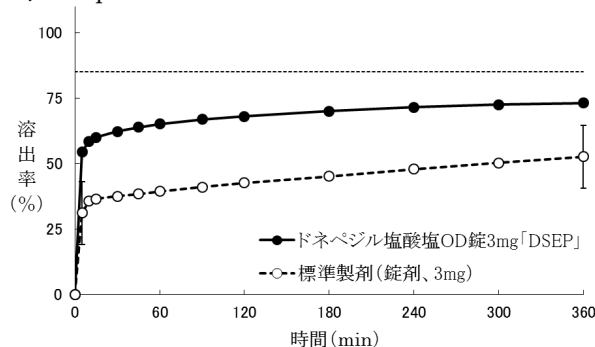
pH3.0/50rpm



pH6.8/50rpm

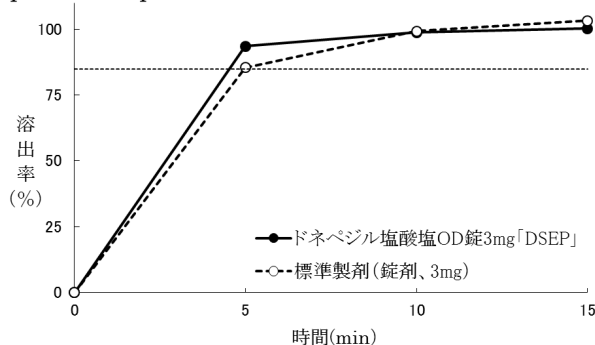


水 /50rpm



f2 関数 < 46

pH3.0/100rpm



(2)ドネペジル塩酸塩 OD 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

pH3.0 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、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

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】、【pH3.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【pH3.0、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。

【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

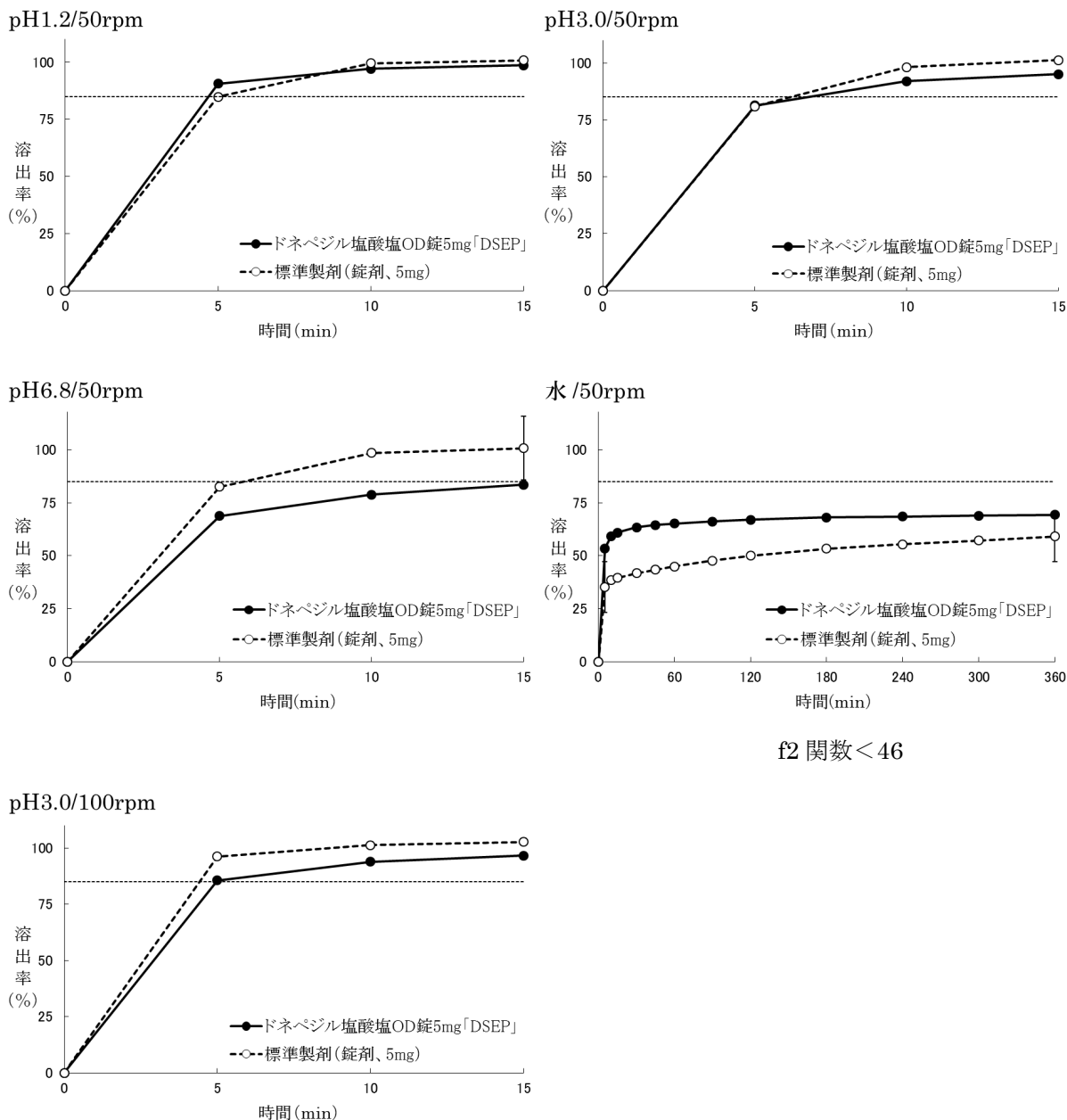
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

試験結果：すべての溶出試験条件の中で、2 種類の試験液（水及び pH6.8）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」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似していると判定できなかった。

溶出挙動における類似性（ドネペジル塩酸塩 OD 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(%)			f2関数	判定	判定基準 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」の溶出条件)
		ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、5mg)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	98.7	100.8	2.1	適	≥85%又は±15%
	pH3.0	15	95.1	101.2	6.1	適	
	pH6.8	15	83.6	100.9	17.3	不適	
	水	5	53.5	35.3	18.2	35.5	不適
360		69.4	59.1	10.3			
100rpm	pH3.0	15	96.6	102.7	6.1	適	≥85%又は±15%

(溶出曲線)



f2 関数 < 46

(3) ドネペジル塩酸塩 OD 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
 pH3.0 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、pH3.0、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】、【pH3.0、50rpm】、【pH6.8、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 $\pm 15\%$ の範囲にある。

【水、50rpm】：

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しな場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の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。

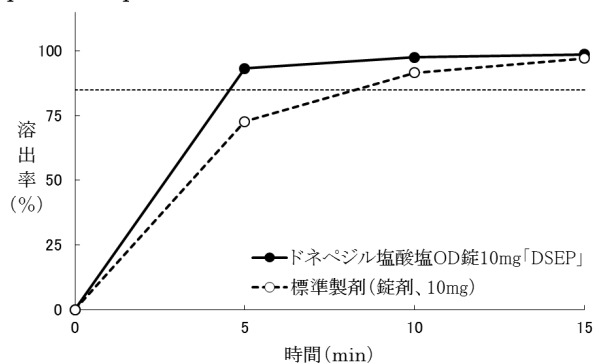
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、試験液 水（回転数 50rpm）において、「後発医薬品の生物学的同
等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは、判定できなかった。

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

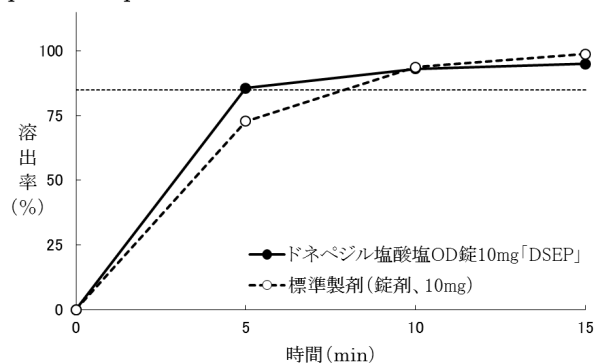
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			f2関数	判定	判定基準 (ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」の溶出条件)
		ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、10mg)	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	98.7	97.2	1.5	適	$\geq 85\%$ 又は $\pm 15\%$
	pH3.0	15	95.0	98.8	3.8	適	
	pH6.8	15	91.1	97.8	6.7	適	
	水	5	54.0	33.3	20.7	37.5	不適
360		63.4	44.0	19.4			
100rpm	pH1.2	15	99.3	98.9	0.4	適	$\geq 85\%$ 又は $\pm 15\%$

(溶出曲線)

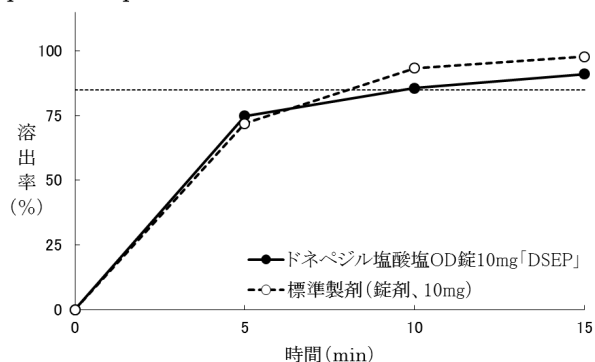
pH1.2/50rpm



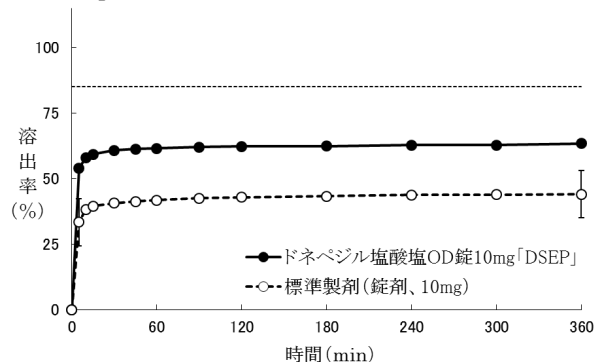
pH3.0/50rpm



pH6.8/50rpm

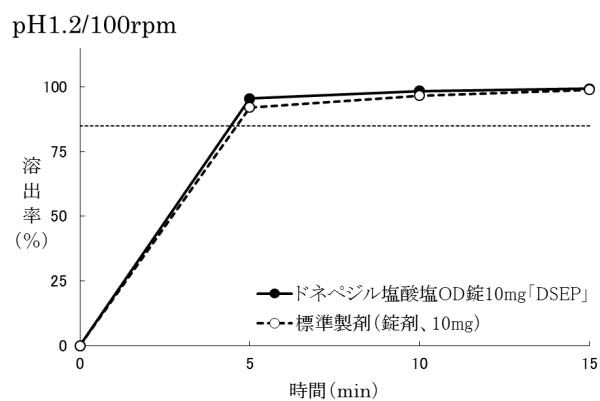


水 /50rpm



f2 関数 < 53

IV. 製剤に関する項目



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

1. 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

1. 本剤は、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た患者にのみ使用すること。

2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

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。

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。

2. 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

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。

3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

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

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序³⁾

ドネペジル塩酸塩の作用機序は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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)最高血中濃度到達時間⁴⁾

健康成人男子 1錠投与時

	水で服用した場合	水なしで服用した場合
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」	2.8 時間	3.4 時間
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」	2.3 時間	2.7 時間
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」	2.4 時間	2.5 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

生物学的同等性試験

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」及びドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」と各標準製剤を、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（水で服用及び水なしで服用）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、 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。

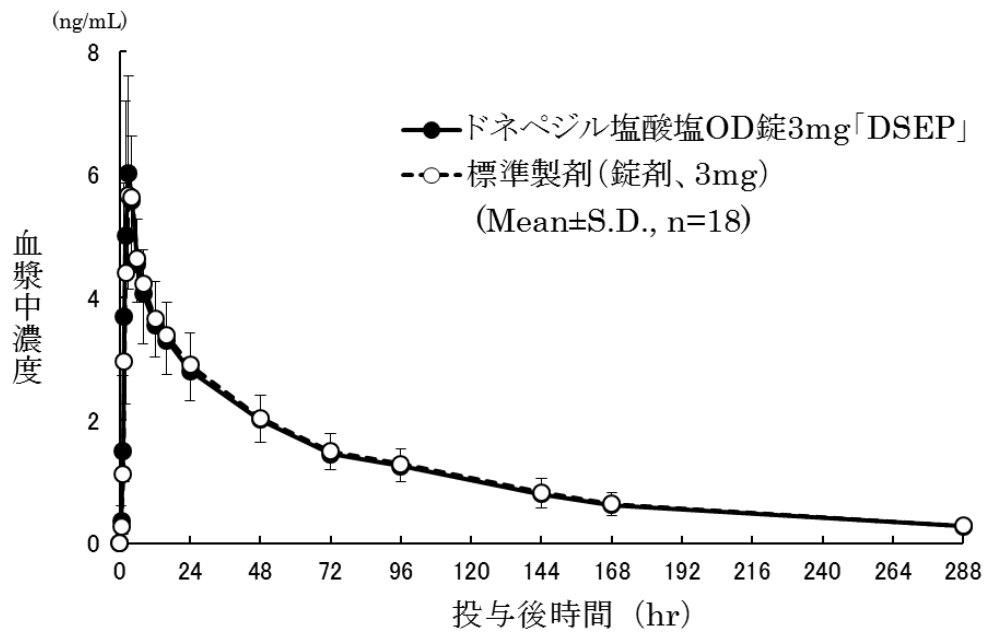
1) ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」

i) 水で服用した場合

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」	339±66	6.23±1.42	2.8±0.8	91.9±7.2
標準製剤（錠剤、3mg）	347±65	6.05±1.08	3.4±1.0	92.6±12.8

(Mean±S.D.,n=18)



血漿中ドネペジル濃度推移

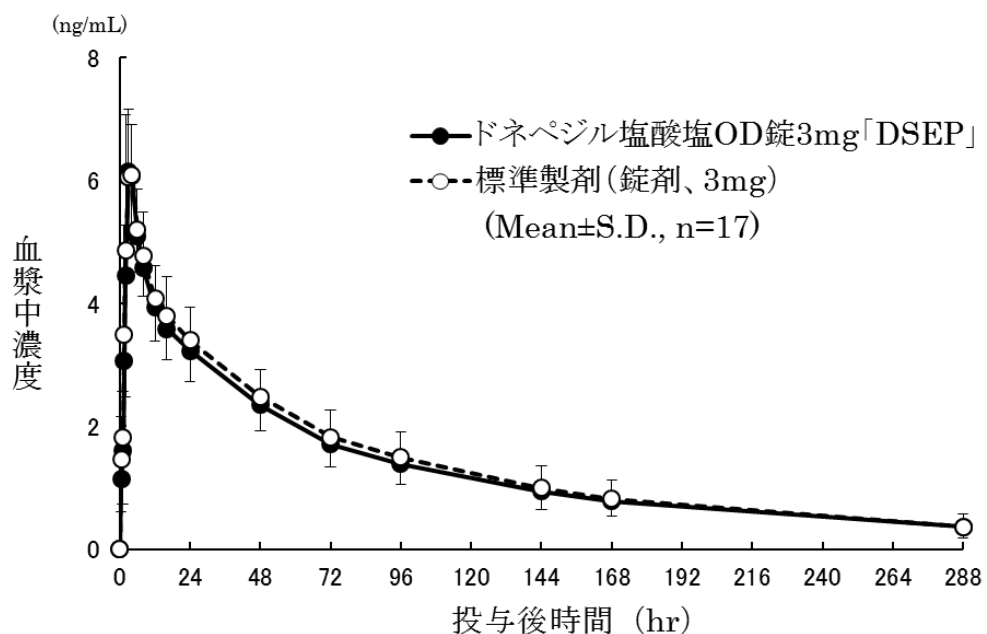
血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ii) 水なしで服用した場合

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「DSEP」	394±83	6.57±0.83	3.4±0.9	102.4±22.6
標準製剤 (錠剤、3mg)	413±97	6.64±1.00	3.3±1.0	97.8±23.3

(Mean±S.D., n=17)



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。

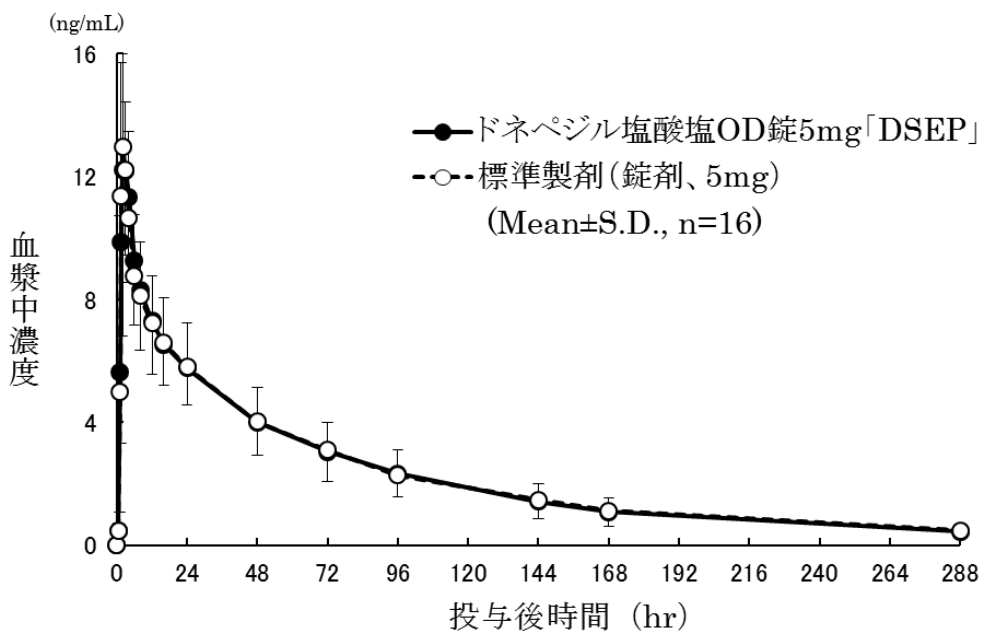
2) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」

i) 水で服用した場合

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」	660±188	14.54±3.74	2.3±0.8	85.3±10.5
標準製剤 (錠剤、5mg)	664±179	13.43±3.07	2.3±0.6	88.2±11.3

(Mean±S.D.,n=16)



血漿中ドネペジル濃度推移

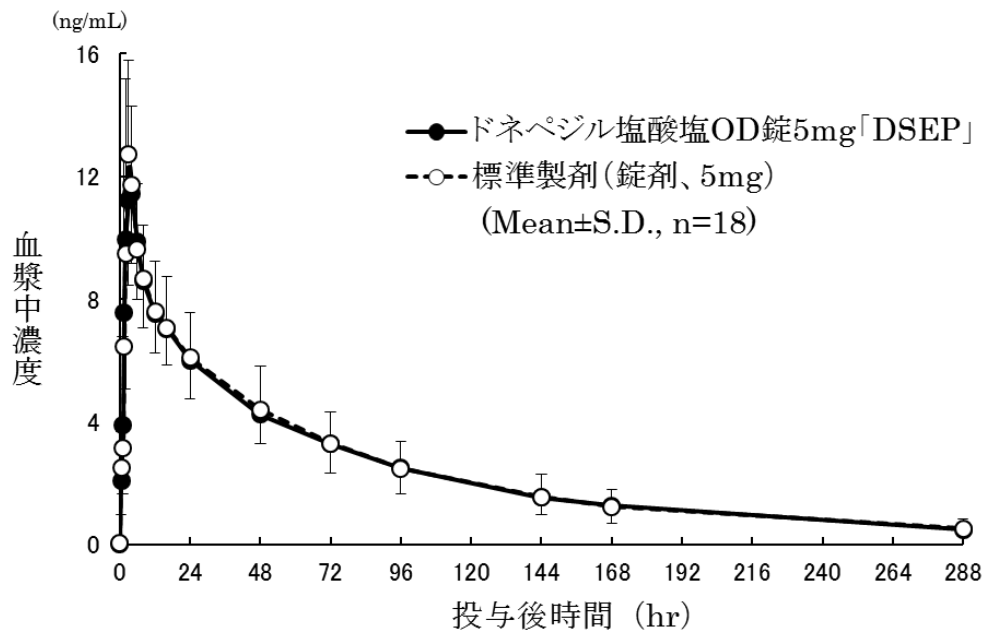
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ii) 水なしで服用した場合

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」	701±180	13.17±2.28	2.7±1.1	83.7± 9.8
標準製剤 (錠剤、5mg)	707±214	13.39±3.25	3.0±1.0	88.3±15.3

(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、 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。

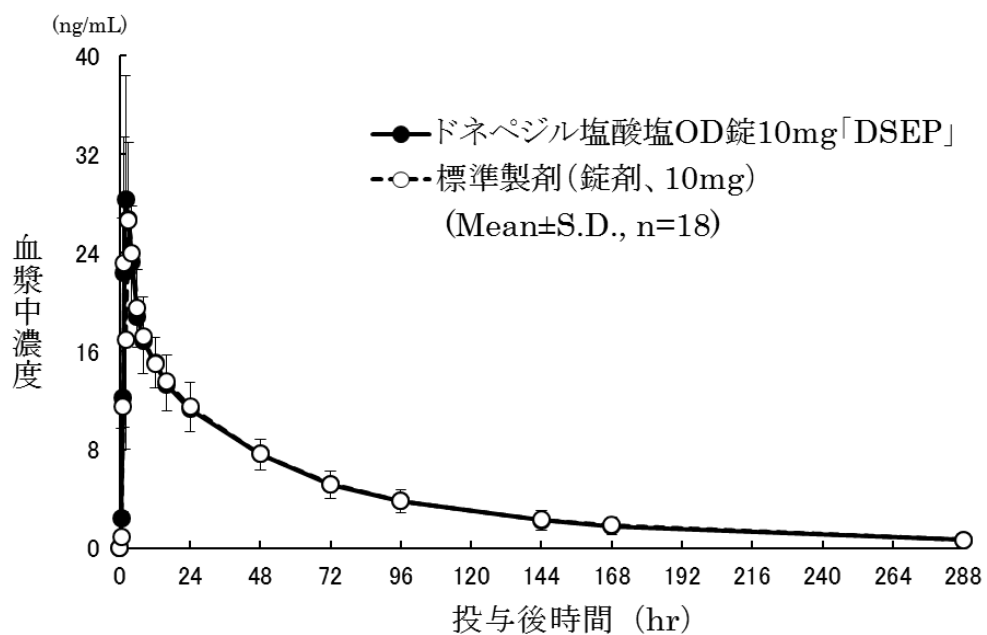
3) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」

i) 水で服用した場合

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「DSEP」	1201±218	32.20±7.03	2.4±1.2	78.8±13.1
標準製剤 (錠剤、10mg)	1218±218	30.09±5.51	2.3±0.8	77.6±11.2

(Mean±S.D.,n=18)



血漿中ドネペジル濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

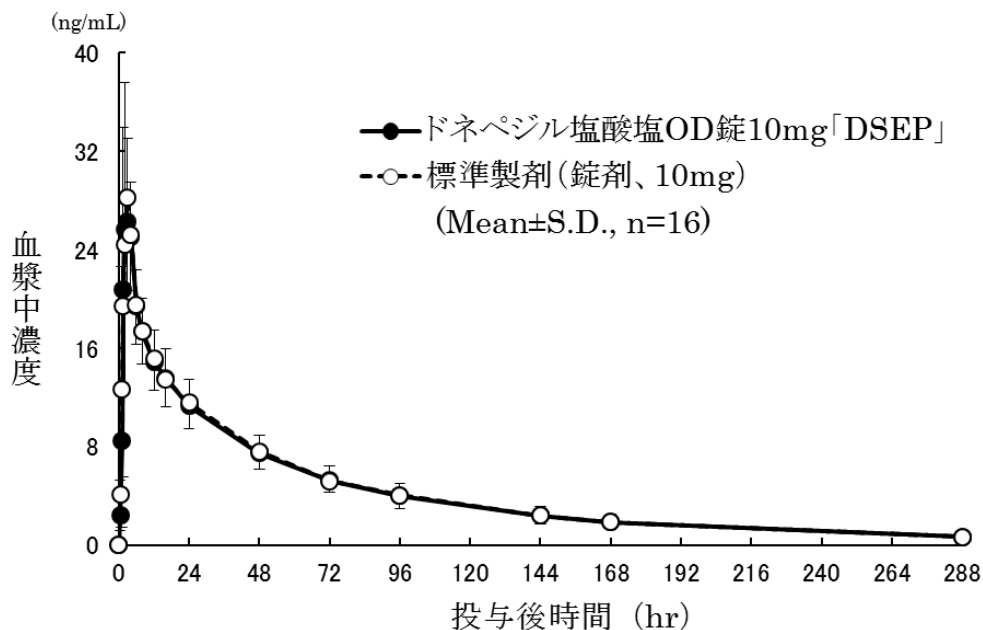
血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ii) 水なしで服用した場合

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₂₈₈ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」	1219±229	31.92±5.31	2.5±0.8	75.5±9.3
標準製剤（錠剤、10mg）	1232±221	31.71±6.83	2.3±0.7	75.7±10.9

(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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数⁴⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

		OD錠 3mg 「DSEP」	OD錠 5mg 「DSEP」	OD錠 10mg 「DSEP」
Kel(hr ⁻¹)	水あり条件下	0.0076±0.0006 (n=18)	0.0082±0.0010 (n=16)	0.0090±0.0013 (n=18)
	水なし条件下	0.0072±0.0019 (n=17)	0.0084±0.0011 (n=18)	0.0093±0.0011 (n=16)

(Mean±S.D.)

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率³⁾

89%

3. 吸 収³⁾

吸収に及ぼす食事の影響は認められない。

4. 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：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路³⁾

主な代謝経路は *N*-脱アルキル化反応であり、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。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種³⁾

N-脱アルキル化反応には主として薬物代謝酵素 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。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路³⁾

健康成人男子に錠 2mg 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。

(2)排泄率

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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使用上の注意とその理由

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

1. 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

1. 本剤は、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た患者にのみ使用すること。

2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

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。

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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

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。

3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。

(1) 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。〕

(2) 消化性潰瘍の既往歴がある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者〔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。〕

(3) 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。〕

(4) 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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により、QT 延長、心室頻拍（torsades 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ので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、観察を十分に行うこと。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと（「使用上の注意」の項参照）。</p>
--

7. 相互作用

<p>3. 相互作用</p> <p>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。</p>
--

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>		
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。
<p>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、アクラトニウムナパジシル酸塩</p> <p>コリンエステラーゼ阻害剤 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</p>	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。
<p>CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、エリスロマイシン等</p>	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。
<p>プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン</p>		

キニジン硫酸塩水和物等	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 (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 リファンピシシ等	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、 マザチコール塩酸塩水和物、 メチキセン塩酸塩、 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

(1)副作用の概要

4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) QT 延長、心室頻拍（torsades 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、失神：QT 延長、心室頻拍（torsades 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）、失神があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 心筋梗塞、心不全：心筋梗塞、心不全があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血：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ので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 肝炎、肝機能障害、黄疸：肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。 5) 脳性発作、脳出血、脳血管障害：脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 錐体外路障害：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ので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 7) 悪性症候群（Syndrome malin）：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（CPK）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。
- 8) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。
- 9) 呼吸困難：呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状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。
- 10) 急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) 急性腎障害：急性腎障害があらわれることがあるので、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。
- 12) 原因不明の突然死
- 13) 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、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。

(3)その他の副作用

4. 副作用	
(2) その他の副作用	
	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感
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上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP上昇、ALP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 (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、アミラーゼ上昇、尿アミラーゼ上昇、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

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔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。〕

11. 小児等への投与

6. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

7. 過量投与

(1) 徴候・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。

(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。本剤あるいはその代謝物が透析（血液透析、腹膜透析又は血液濾過）により除去できるかどうかは不明である。

14. 適用上の注意

8. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：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、更には穿孔を起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。〕
- (2) 服用時：
 - 1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
 - 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

9. その他の注意

- (1) 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 ヶ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) 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。

16. その他

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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

「VIII.15.その他の注意(2)」の項を参照

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、遮光保存、気密容器

保管方法

(1) PTP包装はアルミピロー開封後、湿気を避けて保存すること。バラ包装は瓶開封後、光、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。なお、PTPにはUVカットフィルムを使用している。]

(2) 使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「X.3.貯法・保存条件」の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「VIII.14.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

レビー小体型認知症を対象に、本剤の有効性の検証及び安全性の確認を目的とした臨床試験を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

6. 包 装

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」： (PTP) 28錠 (14錠×2)

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」： (PTP) 56錠 (14錠×4)

140錠 (14錠×10)

(バラ) 100錠

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」： (PTP) 56錠 (14錠×4)

140錠 (14錠×10)

(バラ) 100錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔、乾燥剤、アルミ多層フィルム袋（ポリエチレン、アルミニウム箔、ポリエチレンテレフタレート）

バラ包装：OD錠5mg「DSEP」：ポリエチレン（ボトル）、ポリエチレン（キャップ）、乾燥剤

OD錠10mg「DSEP」：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、乾燥剤

化粧箱：紙

8. 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）

同効薬：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

9. 国際誕生年月日⁵⁾

1996年11月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg「DSEP」	2012年2月15日	22400AMX00354000
ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「DSEP」	2012年2月15日	22400AMX00355000
ドネペジル塩酸塩 OD錠10mg「DSEP」	2013年8月15日	22500AMX01492000

11. 薬価基準収載年月日

ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg「DSEP」：2012年6月22日

ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「DSEP」：2012年6月22日

ドネペジル塩酸塩 OD錠10mg「DSEP」：2013年12月13日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

【ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg「DSEP」、ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「DSEP」】

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、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。

(_____ : 追加部分、 _____ : 削除部分)

X. 管理的事項に関する項目

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	<p>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。</p> <p>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。</p>

(____ : 追加部分)

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「DSEP」	121705601	1190012F3274	622170501
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」	121706301	1190012F4270	622170601
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」	122870001	1190012F6036	622287001

17. 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) 第十七改正日本薬局方解説書 2016:C-3404, 廣川書店
- 4) 社内資料（生物学的同等性）
- 5) 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

その他の関連資料

該当資料なし

〔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
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601