2024年9月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号
87119

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「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩錠5mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩錠10mg「オーハラ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 3,5,10mg「OHARA」

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「オーハラ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 3,5,10mg「OHARA」

（ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠）

剤形	錠：錠剤(フィルムコーティング錠) OD錠：口腔内崩壊錠(素錠)
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	錠/OD錠3mg:1錠中日局ドネペジル塩酸塩3mgを含有する。 錠/OD錠5mg:1錠中日局ドネペジル塩酸塩5mgを含有する。 錠/OD錠10mg:1錠中日局ドネペジル塩酸塩10mgを含有する。
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：錠3,5mg 2011年7月15日 OD錠3,5mg 2012年2月15日 錠/OD錠10mg 2013年8月15日 薬価基準収載年月日：錠3,5mg 2011年11月28日 OD錠3,5mg 2012年6月22日 錠/OD錠10mg 2013年12月13日 販売開始年月日：錠3,5mg 2011年11月28 OD錠3,5mg 2012年6月22日 錠/OD錠10mg 2013年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社　お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL　https://www.ohara-ch.co.jp

本IFは2024年9月改訂(錠)・2024年9月改訂(OD錠)の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
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－

(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(https://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か審査・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. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
6. RMP の概要 …… 2

Ⅱ　名称に関する項目
1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 …… 4

Ⅲ　有効成分に関する項目
1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 5

Ⅳ　製剤に関する項目
1. 剤形 …… 6
2. 製剤の組成 …… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 11
9. 溶出性 …… 11
10. 容器・包装 …… 18
11. 別途提供される資材類 …… 18
12. その他 …… 18

Ⅴ　治療に関する項目
1. 効能又は効果 …… 19
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 19
3. 用法及び用量 …… 20
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 20
5. 臨床成績 …… 20

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 …… 27
2. 薬理作用 …… 27

Ⅶ　薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移 …… 28
2. 薬物速度論的パラメータ …… 35
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 36
4. 吸収 …… 36
5. 分布 …… 36
6. 代謝 …… 37
7. 排泄 …… 37
8. トランスポーターに関する情報 …… 37
9. 透析等による除去率 …… 37
10. 特定の背景を有する患者 …… 37
11. その他 …… 38

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 …… 39
2. 禁忌内容とその理由 …… 39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 39
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 40
7. 相互作用 …… 41
8. 副作用 …… 42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 44
10. 過量投与 …… 44
11. 適用上の注意 …… 44
12. その他の注意 …… 45

Ⅸ　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 …… 46
2. 毒性試験 …… 46

Ⅹ　管理的事項に関する項目
1. 規制区分 …… 47
2. 有効期間 …… 47
3. 包装状態での貯法・ …… 47
4. 取扱い上の注意点 …… 47
5. 患者向け資材 …… 47
6. 同一成分・同効薬 …… 47
7. 国際誕生年月日 …… 47
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 …… 48
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 …… 48
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 …… 49
11. 再審査期間 …… 49
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 49
13. 各種コード …… 49
14. 保険給付上の注意 …… 49

ＸＩ　文献
1. 引用文献 …… 50
2. その他の参考文献 …… 51

ＸⅡ　参考資料
1. 主な外国での発売状況 …… 52
2. 海外における臨床支援情報 …… 52

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 …… 53
2. その他の関連資料 …… 54

付表 …… 55

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale	—
AL-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CDR	Clinical Dementia Rating	臨床的認知症尺度
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
γ-GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミントランスペプチダーゼ
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
NPI	Neuropsychiatric Inventory	—
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SIB	Severe Impairment Battery	—
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
tmax	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ドネペジル塩酸塩(一般名)は、アルツハイマー型認知症治療剤であり、本邦では1999年11月に上市されている。

ドネペジル塩酸塩錠3mg、5mg、10mg「オーハラ」及びドネペジル塩酸塩OD錠3mg、5mg、10mg「オーハラ」は、大原薬品工業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)(付表参照)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、錠3mg、5mgは2011年7月に承認を取得し、2011年11月に上市され、OD錠3mg、5mgは2012年2月に承認を取得し、2012年6月に上市され、錠/OD錠10mgは2013年8月に承認を取得した。

また、高度アルツハイマー型認知症への適応追加に関する一部変更承認申請を行い、2013年6月に承認を取得した。

さらに、レビー小体型認知症への適応追加に関する一部変更承認申請を行い、2019年3月及び2023年5月に承認を取得した。

なお、本剤は後発医薬品として、大原薬品工業株式会社及び第一三共エスファ株式会社の2社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の治療薬である。(「Ⅴ．治療に関する項目」参照)

(2) 本剤はアセチルコリン(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する。(「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照)

(3) 末梢組織のAChEにはほとんど作用せず、中枢神経系のAChEに対する選択的な阻害薬である。(「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照)

(4) 半減期が長いため、1日1回の投与でも効果的である。(「Ⅴ．治療に関する項目」参照)

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

３．製品の製剤学的特性

(1) OD 錠は水なしでも服用できる口腔内崩壊錠である。また、服薬コンプライアンスの向上を目的に、苦味をマスキングしている。

(2) 成分名、含量、屋号が両面印字された錠剤である。

(3) 成分名、含量、屋号、GS1 コードが表示された PTP シートである。

(4) 個装箱には、製品名カード、剤形イメージ、GS1 コードの 3 つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

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

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」

(2) 洋名

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 3mg「OHARA」
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg「OHARA」
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 10mg「OHARA」
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 3mg「OHARA」
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg「OHARA」
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10mg「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「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)

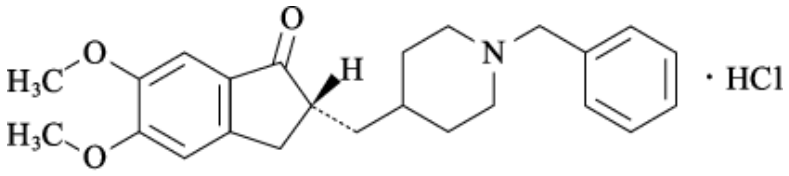
(2) 洋名(命名法)

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

(1) 分子式:$C_{24}H_{29}NO_3$・HCl

(2) 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 命名法）

６．慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：OHK8991（ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」）
開発番号：OHK8992（ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」）
開発番号：OHK8996（ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」）
開発番号：OHK8993（ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」）
開発番号：OHK8994（ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」）
開発番号：OHK8997（ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は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

表．ドネペジル塩酸塩原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	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

log P=4.27(1-オクタノール/水)

(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。

本品は結晶多型が認められる。

$E_{1\%}$(230nm)＝約 450[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」による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3) 塩化物の定性反応(2)

定量法

日局「ドネペジル塩酸塩」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

錠剤(フィルムコーティング錠)

口腔内崩壊錠(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード		
			表面	裏面	側面
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径:7.1mm	厚さ:3.7mm	重量:140 mg
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	フィルムコーティング錠	白色			
			直径:7.1mm	厚さ:3.7mm	重量:140 mg
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」	フィルムコーティング錠	赤橙色			
			直径:8.6mm	厚さ:4.9mm	重量:280 mg
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」	素錠 (口腔内崩壊錠)	黄色			
			直径:8.0mm	厚さ:3.3mm	重量:190 mg
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」	素錠 (口腔内崩壊錠)	白色			
			直径:8.0mm	厚さ:3.3mm	重量:190 mg
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡赤色			
			直径:9.5mm	厚さ:4.0mm	重量:340 mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」：ドネペジル 3 オーハラ

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」：ドネペジル 5 オーハラ

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」：ドネペジル 10 オーハラ

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」：ドネペジル OD3 オーハラ

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」：ドネペジル OD5 オーハラ

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」：ドネペジル OD10 オーハラ

(4) 製剤の物性 [2,3,4,5,6,7]

販売名	崩壊性(min, n=1)	硬度(kp, n=5)
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」[2]	5.3[4.4～5.6]	14.1[13.1～15.3]
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」[2]	6.0[5.4～6.8]	14.0[12.5～15.7]
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」[3]	6.8[6.5～7.4]	20.4[19.6～20.9]
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」	0.4[0.3～0.4][4]	5.3[4.7～5.8][5]
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」	0.4[0.3～0.4][4]	3.9[3.9～4.0][6]
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」	0.5[0.4～0.5][5]	6.1[5.7～6.6][7]

平均値［最小値～最大値］

(5) その他

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

販売名	ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「オーハラ」	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「オーハラ」	ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「オーハラ」
有効成分	1錠中 日局ドネペジル塩酸塩 3mg	1錠中 日局ドネペジル塩酸塩 5mg	1錠中 日局ドネペジル塩酸塩 10mg
添加剤	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)、l-メントール、香料	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)、l-メントール、香料	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

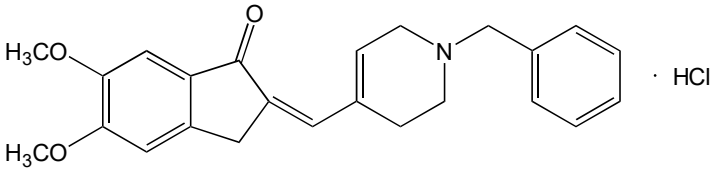
３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

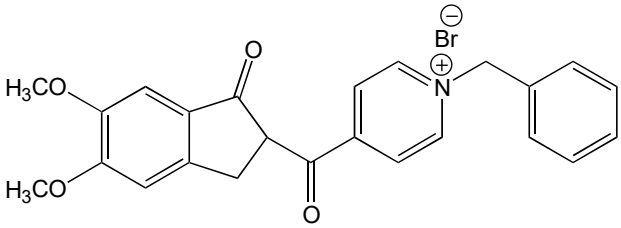
４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物



前駆体（ジエン体）



前々駆体（ジケトン体）

６．製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験 [8)]

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP（ポリプロピレン、アルミ箔）包装したものをアルミ多層フィルム袋（ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート）に入れ封を施し、紙箱に入れた。（OD 錠のみアルミ多層フィルム袋内に乾燥剤入り）

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、ポリプロピレン製キャップ（OD 錠のみ乾燥剤付）で封をし、紙箱に入れた。（錠 5mg、OD 錠 5mg、10mg のみ）

・ 保存条件：25℃（±2℃）、60%RH（±5%RH）

・ 保存期間：36 ヵ月

・ 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、崩壊試験（OD 錠のみ）、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う他、日局「ドネペジル塩酸塩錠」（錠のみ）に従った。

1）ドネペジル塩酸塩錠 3mg、10mg「オーハラ」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃（±2℃）、60%RH（±5%RH）	36 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。

2）ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃（±2℃）、60%RH（±5%RH）	36 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。
		バラ包装	全て変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験 [4,5,9,10]

・ 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリプロピレン、アルミ箔)包装したものをアルミ多層フィルム袋(ポリエチレン、アルミ箔及びポリエチレンテレフタレート)に入れ封を施し、紙箱に入れた。(OD 錠のみアルミ多層フィルム袋内に乾燥剤入り)

バラ包装：ポリエチレン製容器に入れ、ポリプロピレン製キャップ(OD 錠のみ乾燥剤付)で封をし、紙箱に入れた。(錠 5mg、OD 錠 5mg、10mg のみ)

・ 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)

・ 保存期間：6 ヵ月

・ 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、崩壊試験(OD 錠のみ)、溶出試験、定量

・ 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う他、日局「ドネペジル塩酸塩錠」(錠のみ)に従った。

1) ドネペジル塩酸塩錠 3mg、10mg「オーハラ」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)	36 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。

2) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg、10mg「オーハラ」

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)	6 ヵ月	PTP 包装	全て変化なし。
		バラ包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験 [2,3,6,7]

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg 及び 10mg「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性〔性状、純度試験(類縁物質量)、溶出試験、定量、硬度、崩壊性〕を調べた。また、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg、5mg 及び 10mg「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性〔性状、純度試験(類縁物質量)、溶出試験、定量、硬度〕を調べた。

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg、10mg「オーハラ」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg、5mg、10mg「オーハラ」

	試験条件	結果
温度	40℃、3 ヵ月(遮光・気密容器)	全て変化なし。
湿度	25℃、75%RH、3 ヵ月(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 120 万 lx・hr(25℃、60%RH)(開放)	全て変化なし。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

(1) 日局溶出試験[9,10)]

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数　50rpm

試験液　溶出試験第２液

試験結果：日本薬局方医薬品各条に定められた「ドネペジル塩酸塩錠」の溶出規格(15 分間の溶出率が 80%以上)に適合した。

	時間	溶出率※ (最小値～最大値)
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」[9)]	15 分	101.3% (93.7～108.4%)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」[9)]	15 分	99.9% (93.1～104.3%)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」[10)]	15 分	95.0% (86.4～101.6%)

※:3Lot 平均値

(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[11,12,13)]

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)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度　　：37℃±0.5℃

試験結果

錠 3mg、5mg 及び 10mg：全ての試験条件において標準製剤と類似と判定された。

OD 錠 3mg：『水/50rpm』以外の全ての試験条件において標準製剤と類似と判定された。

OD 錠 5mg：『第 1 液(pH1.2)/50rpm』、『pH3.0/50rpm』及び『pH3.0/100rpm』で標準製剤と類似と判定された。

OD 錠 10mg：『水/50rpm』以外の全ての試験条件において標準製剤と類似と判定された。

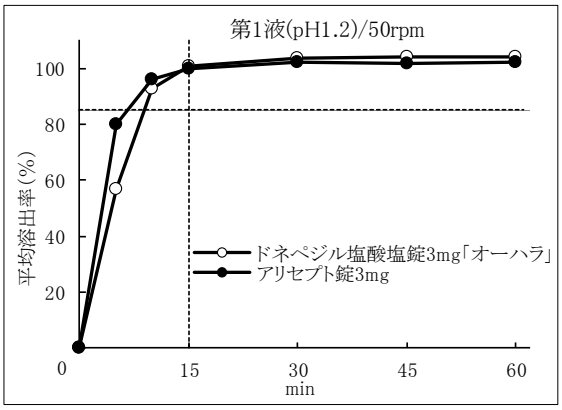
1) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」[11)]

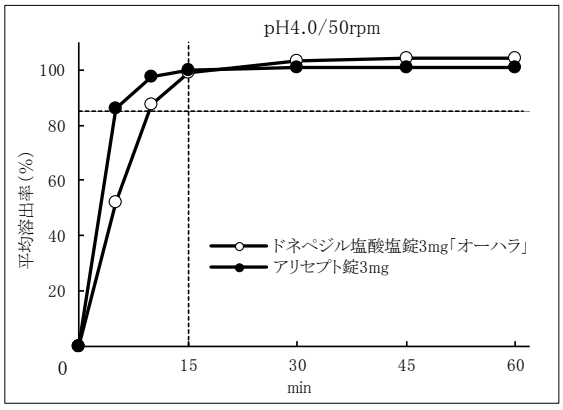
表 溶出挙動における類似性

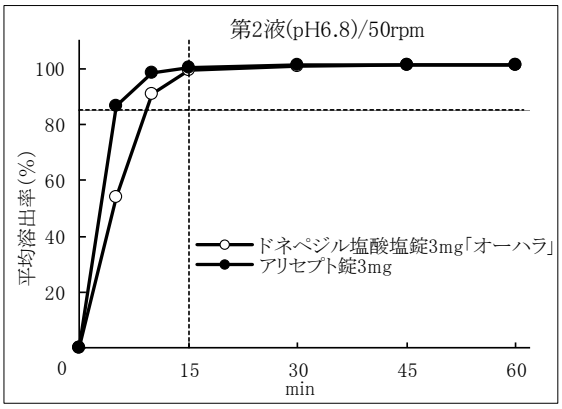
試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤(錠剤、3mg)		
50rpm	pH1.2	15	100.9	99.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH4.0	15	99.0	100.0		類似
	pH6.8	15	99.1	100.3		類似
	水	15	96.7	100.5		類似
100rpm	pH1.2	15	104.5	102.8	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

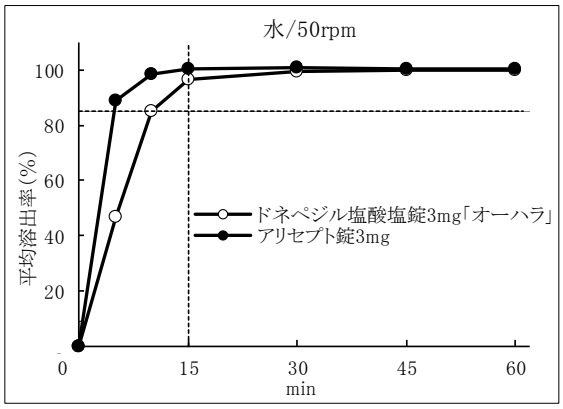
(n=12)

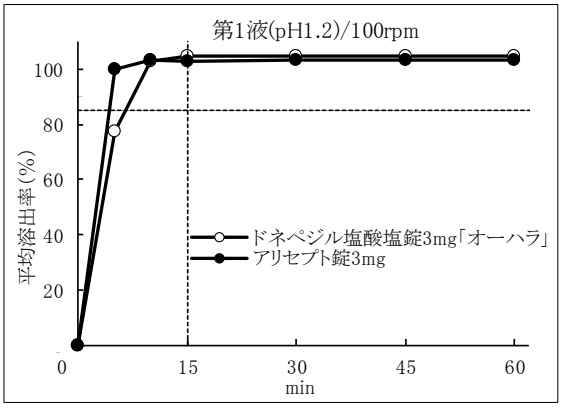
(溶出曲線)











試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH4.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

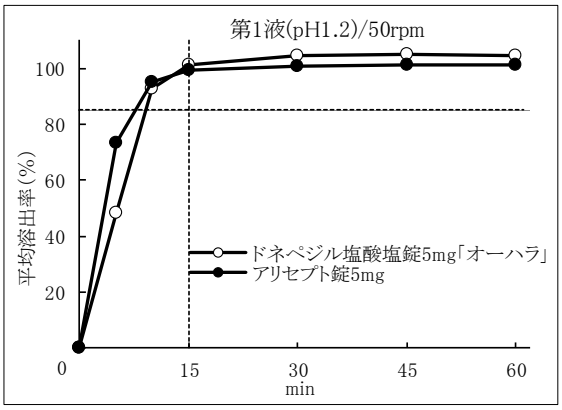
2) ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」[11)]

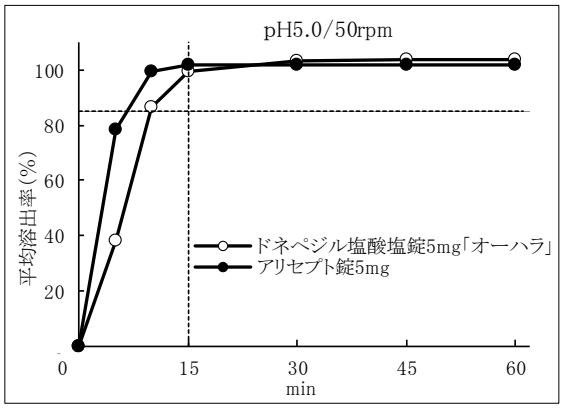
表 溶出挙動における類似性

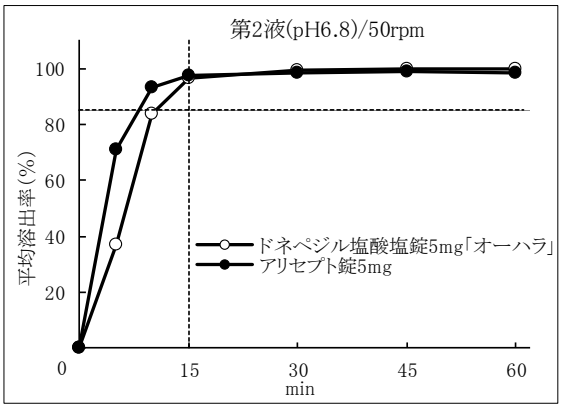
試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤(錠剤、5mg)		
50rpm	pH1.2	15	101.1	99.4	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH5.0	15	99.4	101.6		類似
	pH6.8	15	96.4	97.3		類似
	水	15	98.2	100.0		類似
100rpm	pH6.8	15	101.7	98.6	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

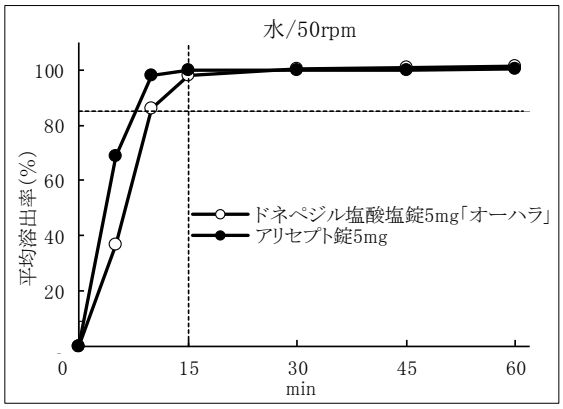
(n=12)

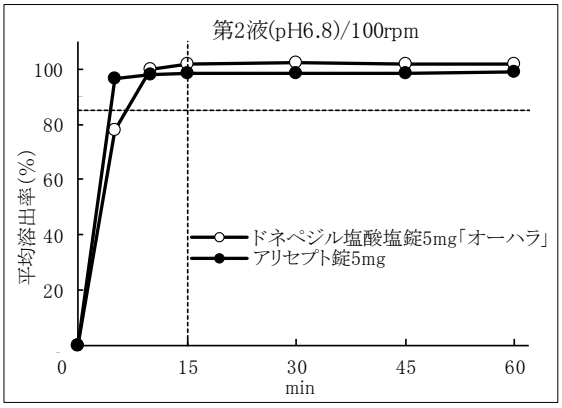
(溶出曲線)











試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH5.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

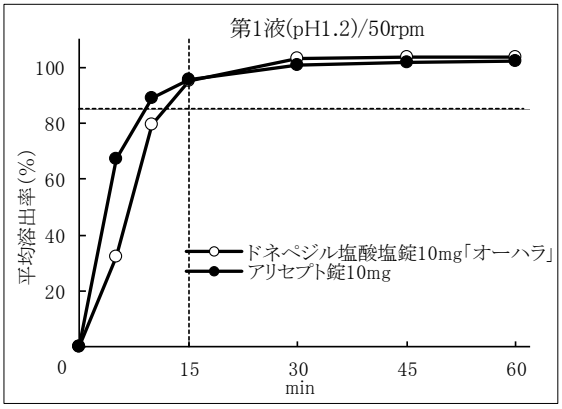
3) ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」[12)]

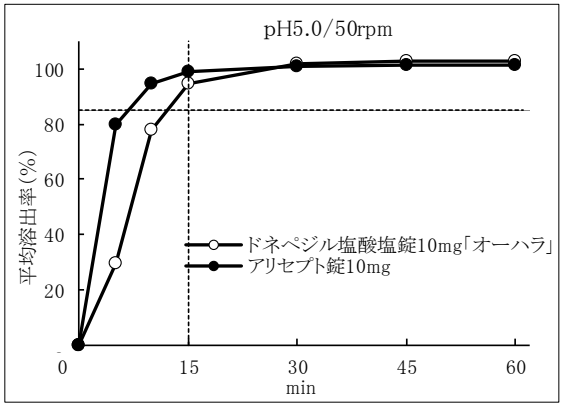
表 溶出挙動における類似性

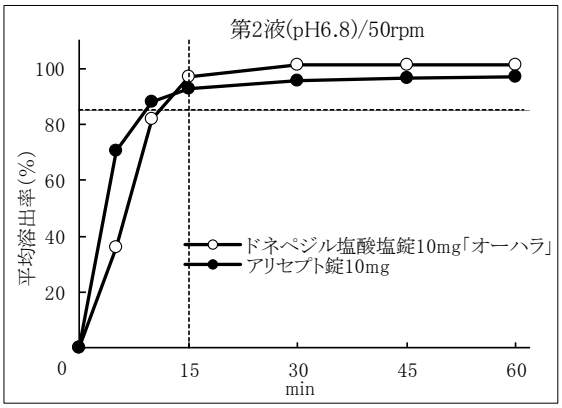
試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤(錠剤、10mg)		
50rpm	pH1.2	15	95.1	95.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH5.0	15	94.5	98.8		類似
	pH6.8	15	97.2	92.8		類似
	水	15	95.6	96.7		類似
100rpm	pH6.8	15	101.3	99.6	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

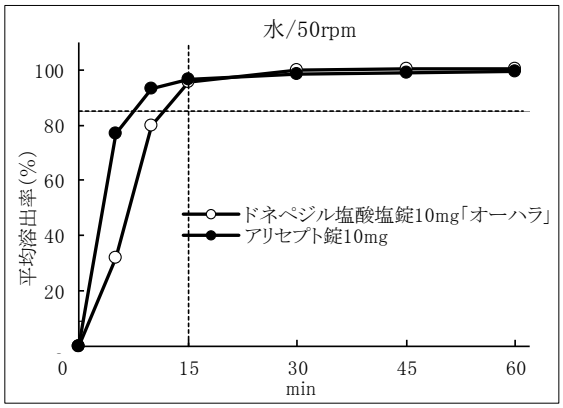
(n=12)

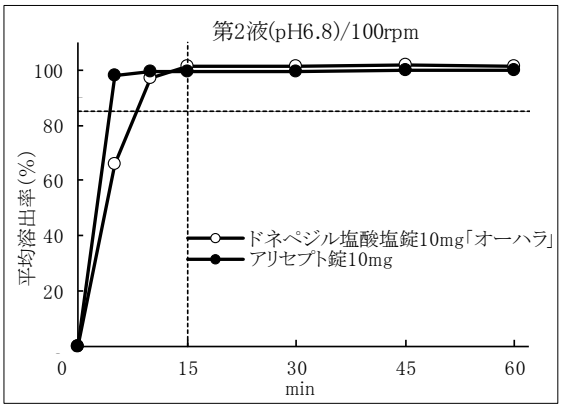
(溶出曲線)











試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH5.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

4) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」[13)]

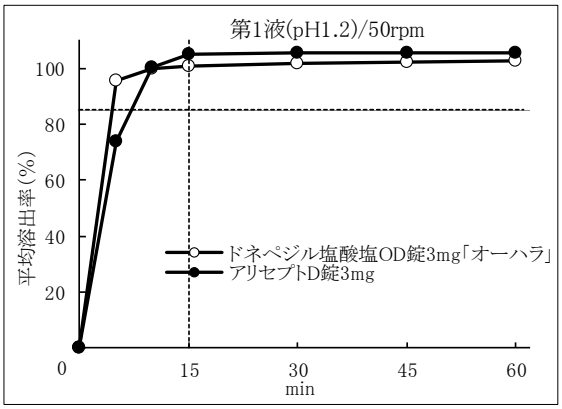
表 溶出挙動における類似性

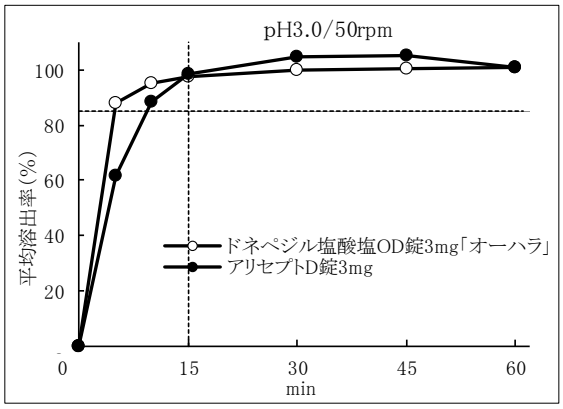
試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤(錠剤、3mg)	類似性の判定基準(ドネペジル塩酸塩 OD 錠「オーハラ」の溶出条件)	判定
50rpm	pH1.2	15	100.9	105.1	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH3.0	15	97.5	98.3		類似
	pH6.8	15	97.3	99.3		類似
	水	5	54.5	31.1	1) 5 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±12%の範囲 2) f_2 関数の値が 46 以上	非類似
		360	73.2	52.6		
		f_2 関数:29.7				
100rpm	pH3.0	15	100.3	103.3	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

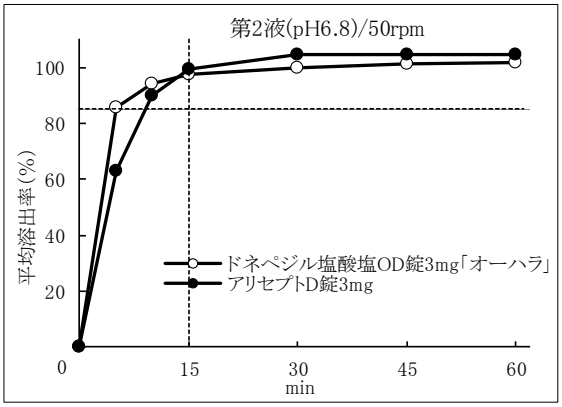
(n=12)

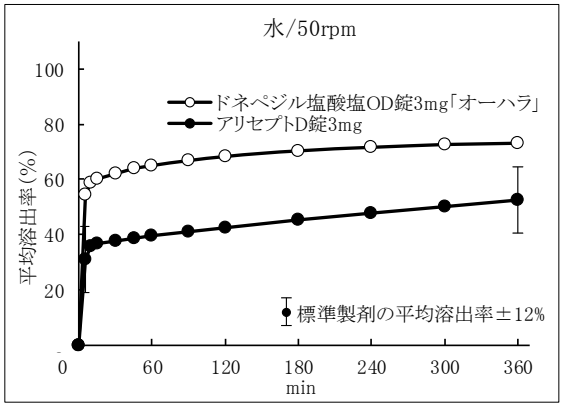
血漿中未変化体濃度を測定して得られた薬物動態パラメータを統計解析した結果、両剤の生物学的同等性が確認されている。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照)

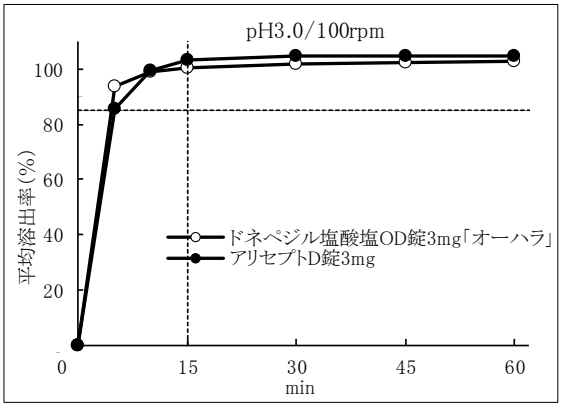
(溶出曲線)











試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

5) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」[13)]

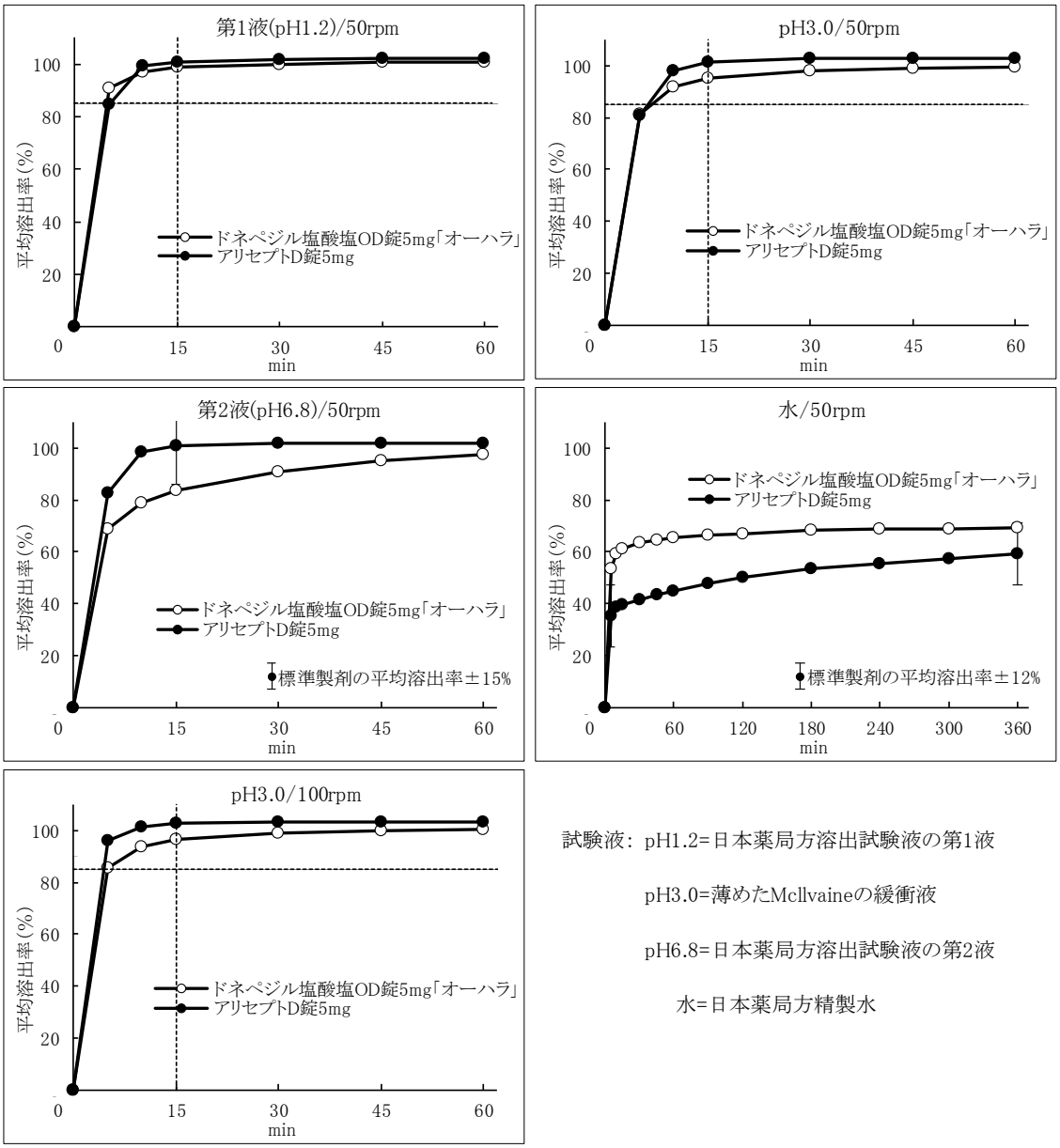
表 溶出挙動における類似性

試験条件		判定時点(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤(錠剤、5mg)	類似性の判定基準	判定
50rpm	pH1.2	15	98.7	100.8	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH3.0	15	95.1	101.2		類似
	pH6.8	15	83.6	100.9		非類似
	水	5	53.5	35.3	1) 5 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±12%の範囲 2) f_2 関数の値が 46 以上	非類似
		360	69.4	59.1		
		f_2 関数:35.5				
100rpm	pH3.0	15	96.6	102.7	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

(n=12)

血漿中未変化体濃度を測定して得られた薬物動態パラメータを統計解析した結果、両剤の生物学的同等性が確認されている。(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

6) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」[12)]

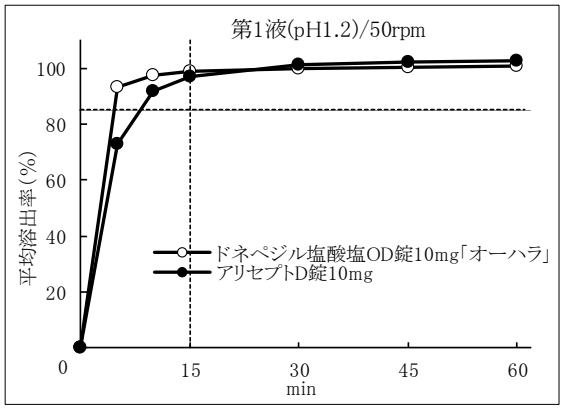
表 溶出挙動における類似性

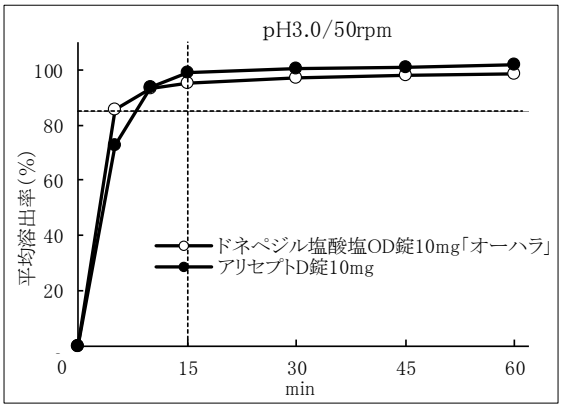
試験条件		判定時点（分）	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤（錠剤、10mg）	類似性の判定基準	判定
50rpm	pH1.2	15	98.7	97.2	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似
	pH3.0	15	95.0	98.8		類似
	pH6.8	15	91.1	97.8		類似
	水	5	54.0	33.3	1) 5 及び 360 分間における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の±9%の範囲 2) f_2 関数の値が 53 以上	非類似
		360	63.4	44.0		
		f_2 関数:37.5				
100rpm	pH1.2	15	99.3	98.9	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	類似

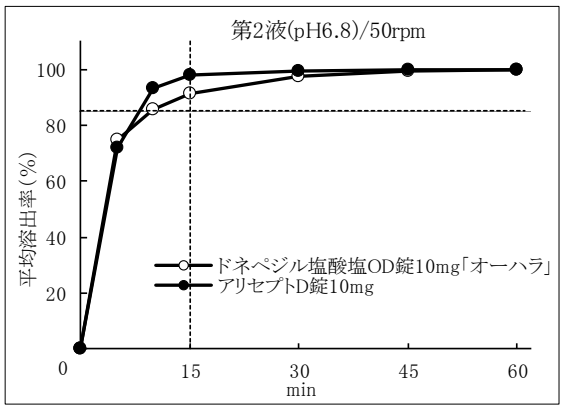
(n=12)

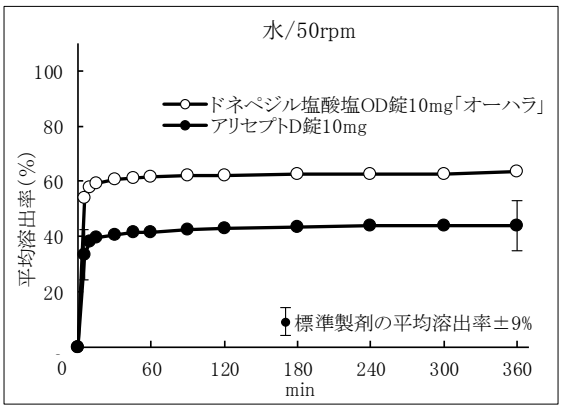
血漿中未変化体濃度を測定して得られた薬物動態パラメータを統計解析した結果、両剤の生物学的同等性が確認されている。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照）

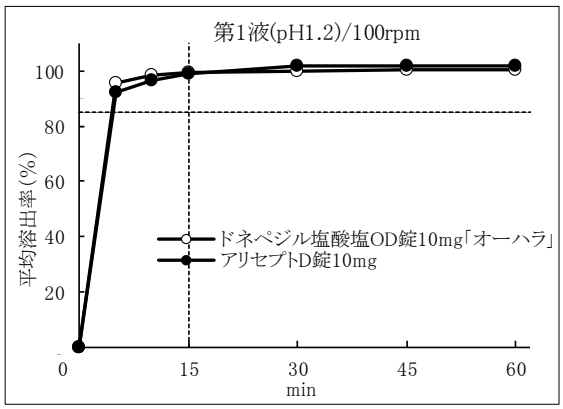
（溶出曲線）











試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液

pH3.0=薄めたMcllvaineの緩衝液

pH6.8=日本薬局方溶出試験液の第2液

水=日本薬局方精製水

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「オーハラ」　：（PTP）28 錠(14 錠×2×1 袋)
140 錠(14 錠×10×1 袋)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」　：（PTP）56 錠(14 錠×4×1 袋)
140 錠(14 錠×10×1 袋)
（バラ）100 錠
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」　：（PTP）56 錠(14 錠×4×1 袋)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」：（PTP）28 錠(14 錠×2×1 袋)
140 錠(14 錠×10×1 袋)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」：（PTP）56 錠(14 錠×4×1 袋)
140 錠(14 錠×10×1 袋)
（バラ）100 錠
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」：（PTP）56 錠(14 錠×4×1 袋)
（バラ）100 錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋：ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

バラ包装

ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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.効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

5.5 本剤は、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。

5.6 精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。［17.1.3、17.1.4、17.2.1 参照］

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. 用法及び用量に関連する注意

7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として 1～2 週間を超えて使用しないこと。

7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

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〉

国内第Ⅲ相試験

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

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

最終全般臨床症状評価

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

ADAS-Jcog の経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度である CDR の経時変化を表に示す(最終解析対象：228 例)。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた[14,15]。

CDR 合計点の経時変化

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

（マイナス値は改善を示す。）

※1：[各評価時期の値]-[0 週の値]
※2：[プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値]-[5mg 群の 0 週からの変化量の平均値]
※3：最終時は原則として 24 週時の評価としたが、中止・脱落例については、12 週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

〈高度のアルツハイマー型認知症〉

国内第Ⅱ相試験

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

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

最終時の CIBIC plus

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

認知機能を評価する SIB 得点の最終時の変化量を表に示す(最終解析対象:290 例)。投与開始時との得点差の平均では、5mg 群、10mg 群それぞれ、6.7 点、9.0 点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた[16,17]。

最終時※1 の SIB

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

（プラス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。
※2：[最終の値]-[0週の値]
※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]-[プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

〈レビー小体型認知症〉

国内第Ⅱ相試験

レビー小体型認知症患者(MMSE 得点：10 点以上 26 点以下)140 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10mg(3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日を 6 週間投与)、5mg(3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 10 週間投与)、3mg 又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価する CIBIC plus において、3mg 群、5mg 群、10mg 群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時の CIBIC plus

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

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

最終時※1 の MMSE

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

（プラス値は改善を示す。）

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

最終時※1 の NPI-2

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

（マイナス値は改善を示す。）

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない[18,19]。

国内第Ⅲ相試験

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

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

最終時※1 の MMSE

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

（プラス値は改善を示す。）

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI-2 得点の最終時の変化量では、5mg 群、10mg 群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時※1 の NPI-2

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

（マイナス値は改善を示す。）

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

※2：[最終の値]-[0 週の値]

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

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない[20]。

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

製造販売後調査等

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)。

最終評価時の CIBIC plus

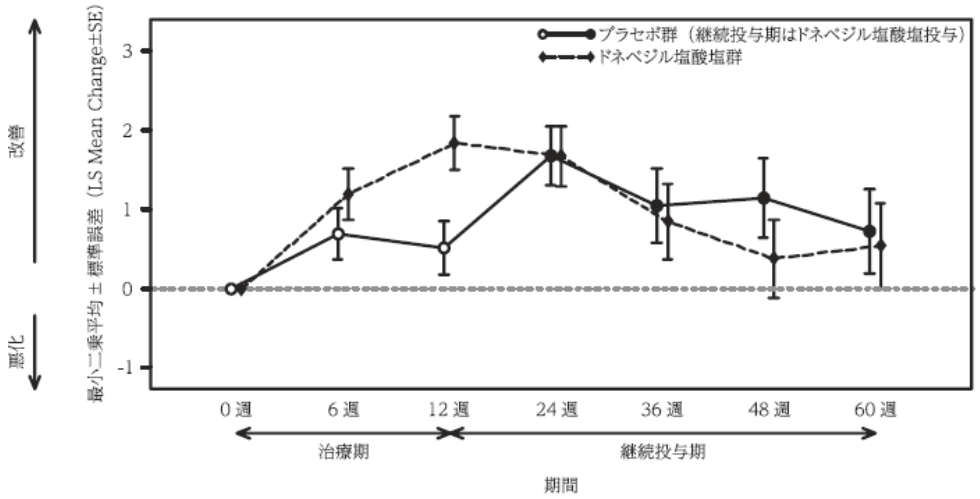
投与群＼判定		著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	22	17	19	5	0	74
	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	

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

最終評価時の CIBIC plus(幻視の有無別)

投与群		判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
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。

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。

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

タクリン、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

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[21,22,23,24]。

(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IC_{50}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IC_{50}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[21]。

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[22,23]。

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[24]。

(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、錠剤を絶食下単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[25]。

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)

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は変化がないと考えられた[26]。

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。

3) 生物学的同等性試験[11,12,13]

① ドネペジル塩酸塩錠「オーハラ」

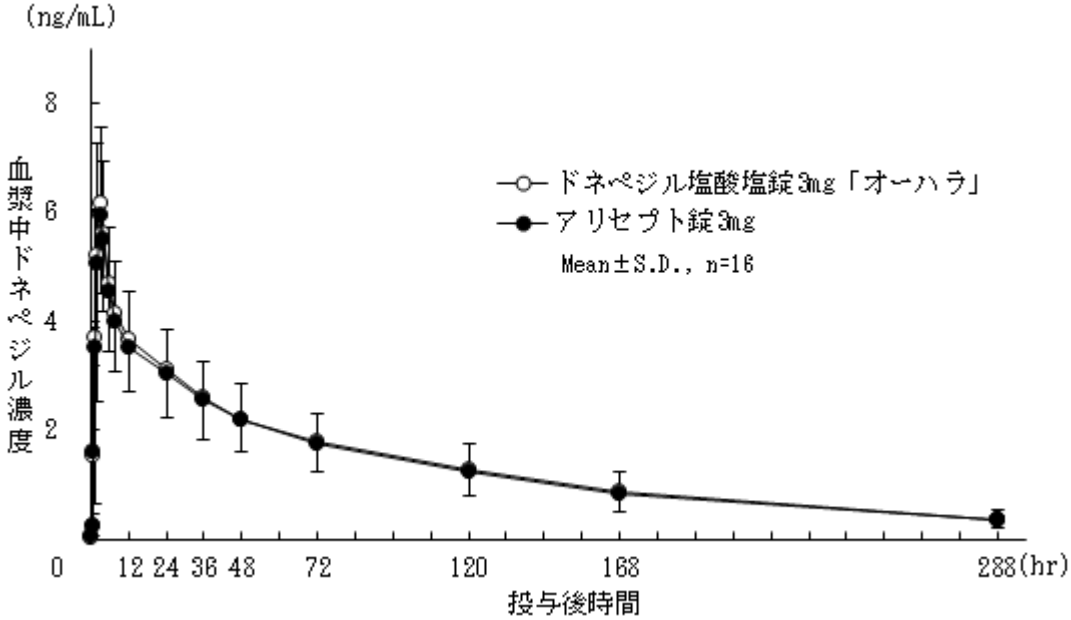
ドネペジル塩酸塩錠3mg、5mg及び10mg「オーハラ」とアリセプト錠3mg、5mg及び10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ドネペジル塩酸塩としてそれぞれ3mg、5mg及び10mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

＜ドネペジル塩酸塩錠3mg「オーハラ」＞

薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\to288}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」	16	402.87±117.49	6.50±1.40	2.8±0.8	91.5±9.2
アリセプト錠 3mg	16	394.90±120.03	6.67±1.80	2.7±0.9	95.0±15.2

(Mean±S.D.)



血漿中ドネペジル濃度の推移

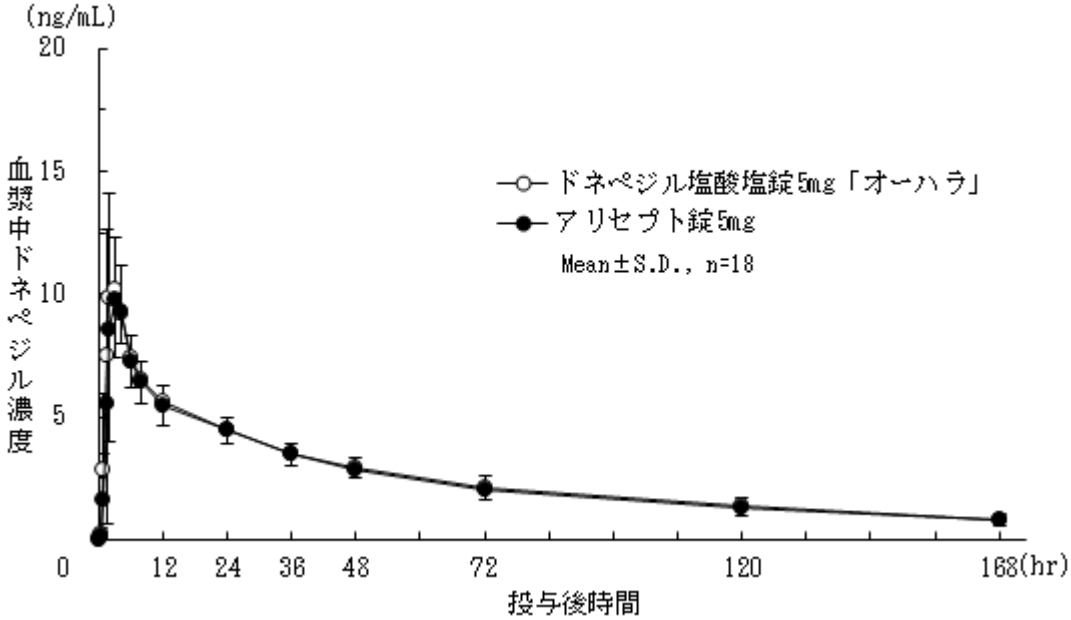
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

＜ドネペジル塩酸塩錠5mg「オーハラ」＞

薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\to168}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	18	427.48±59.87	11.55±2.47	2.4±0.8	67.6±13.3
アリセプト錠 5mg	18	414.98±59.65	11.38±2.42	2.7±0.9	70.9±12.1

(Mean±S.D.)



血漿中ドネペジル濃度の推移

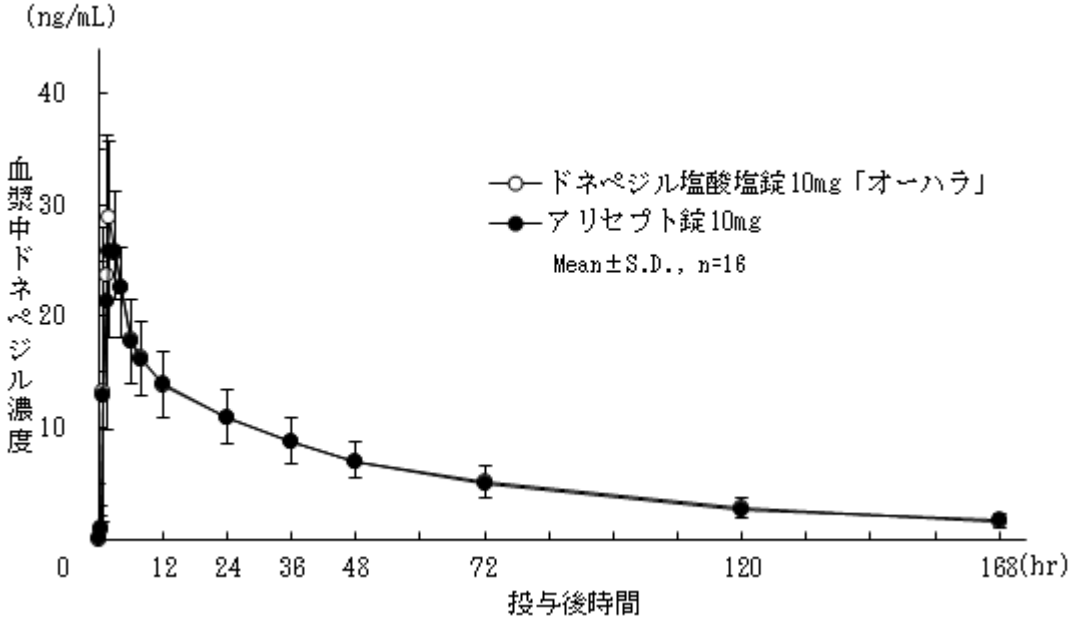
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

＜ドネペジル塩酸塩錠10mg「オーハラ」＞

薬物動態パラメータ

	n	$AUC_{0\to168}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」	16	1022.92±224.59	31.84±6.21	2.0±0.6	58.4±8.2
アリセプト錠 10mg	16	1005.17±207.82	29.95±5.74	2.0±0.6	58.8±8.9

(Mean±S.D.)



血漿中ドネペジル濃度の推移

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「オーハラ」

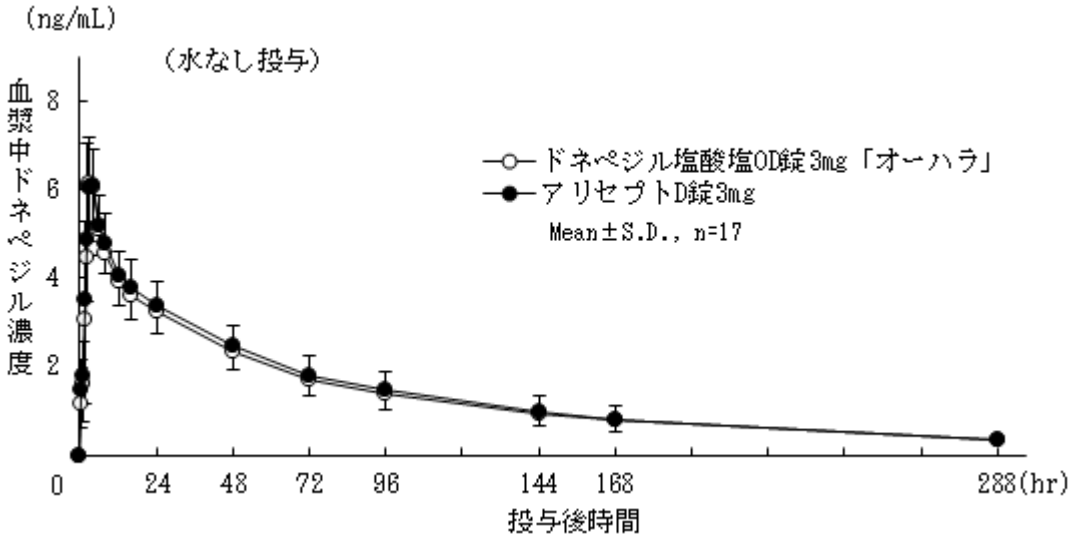
ドネペジル塩酸塩OD錠3mg、5mg及び10mg「オーハラ」とアリセプトD錠3mg、5mg及び10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ドネペジル塩酸塩としてそれぞれ3mg、5mg及び10mg)健康成人男子に絶食後、水なし及び水あり単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

＜ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「オーハラ」＞

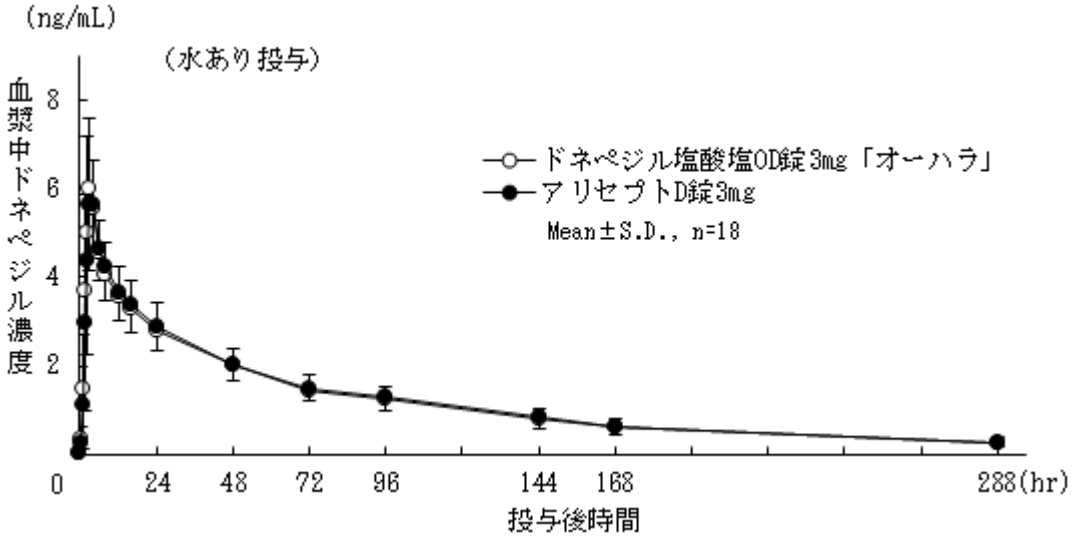
薬物動態パラメータ

		n	$AUC_{0\to288}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
水なし投与	ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「オーハラ」	17	393.82±82.65	6.57±0.83	3.4±0.9	102.4±22.6
	アリセプトD錠3mg	17	413.48±96.64	6.64±1.00	3.3±1.0	97.8±23.3
水あり投与	ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「オーハラ」	18	338.54±66.14	6.23±1.42	2.8±0.8	91.9±7.2
	アリセプトD錠3mg	18	346.96±64.98	6.05±1.08	3.4±1.0	92.6±12.8

(Mean±S.D.)



血漿中ドネペジル濃度の推移



血漿中ドネペジル濃度の推移

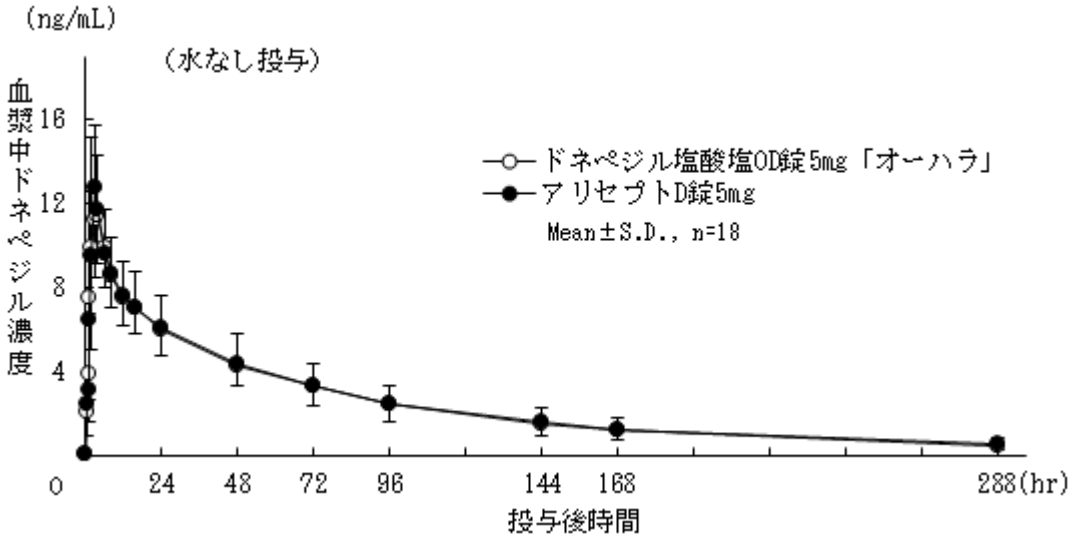
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

＜ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「オーハラ」＞

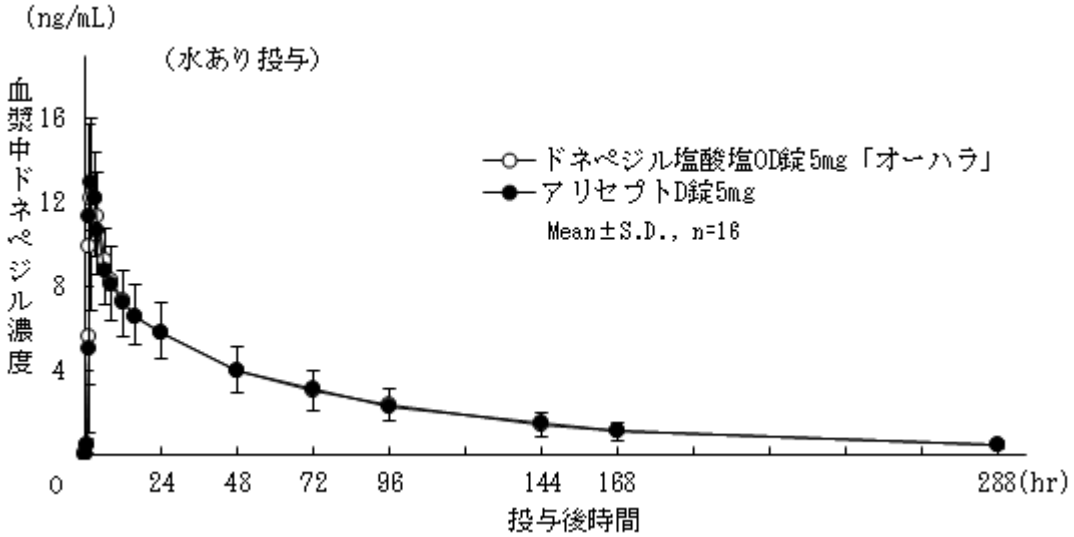
薬物動態パラメータ

		n	$AUC_{0\to288}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
水なし投与	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「オーハラ」	18	700.55±180.06	13.17±2.28	2.7±1.1	83.7±9.8
	アリセプトD錠5mg	18	707.00±213.97	13.39±3.25	3.0±1.0	88.3±15.3
水あり投与	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「オーハラ」	16	659.79±187.93	14.54±3.74	2.3±0.8	85.3±10.5
	アリセプトD錠5mg	16	663.79±178.84	13.43±3.07	2.3±0.6	88.2±11.3

(Mean±S.D.)



血漿中ドネペジル濃度の推移



血漿中ドネペジル濃度の推移

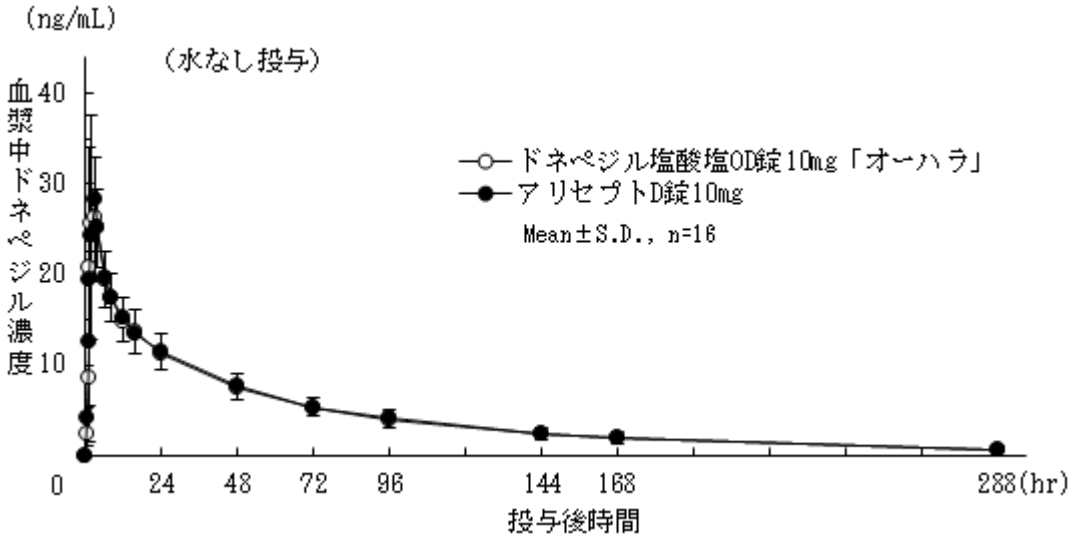
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

＜ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「オーハラ」＞

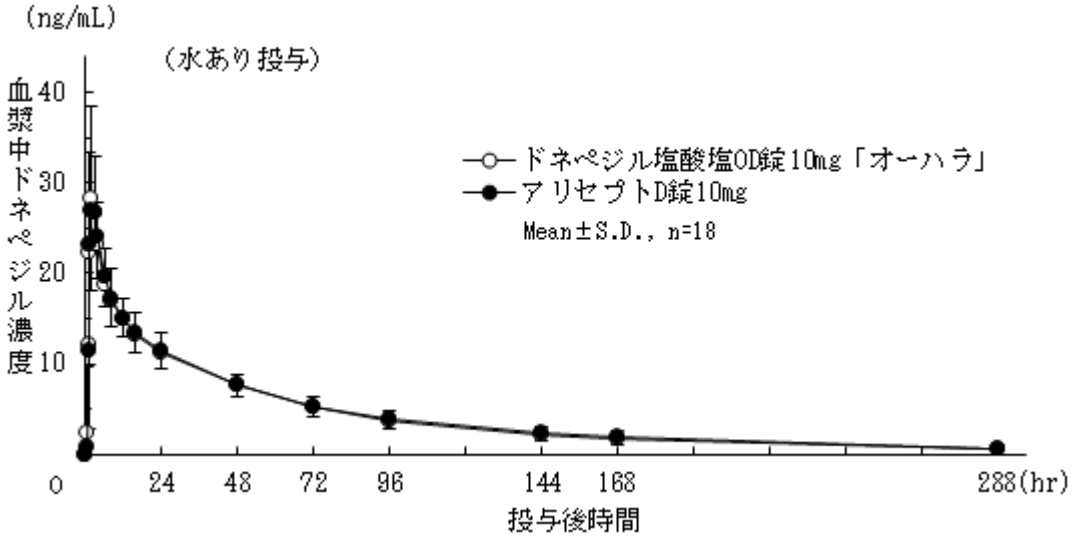
薬物動態パラメータ

		n	$AUC_{0\to288}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
水なし投与	ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「オーハラ」	16	1218.83±228.90	31.92±5.31	2.5±0.8	75.5±9.3
	アリセプトD錠10mg	16	1232.10±221.28	31.71±6.83	2.3±0.7	75.7±10.9
水あり投与	ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「オーハラ」	18	1201.12±217.74	32.20±7.03	2.4±1.2	78.8±13.1
	アリセプトD錠10mg	18	1217.97±218.01	30.09±5.51	2.3±0.8	77.6±11.2

(Mean±S.D.)



血漿中ドネペジル濃度の推移



血漿中ドネペジル濃度の推移

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 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[27)]。

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

2) 併用薬の影響

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　７．相互作用」の項を参照

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

ドネペジル塩酸塩錠3mg、5mg、10mg「オーハラ」[28,29)]

健康成人男子単回投与

投与量	3mg(n=16)	5mg(n=18)	10mg(n=16)
Kel(/hr)	0.008±0.001	0.011±0.002	0.012±0.002

(Mean±S.D.)

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg、5mg、10mg「オーハラ」[30,31)]

健康成人男子単回投与

投与量	3mg(n=17) [水なし]	3mg(n=18) [水あり]	5mg(n=18) [水なし]	5mg(n=16) [水あり]	10mg(n=16) [水なし]	10mg(n=18) [水あり]
Kel(/hr)	0.008±0.002	0.008±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001	0.009±0.001	0.009±0.001

(Mean±S.D.)

(4) クリアランス

CL/F(総クリアランス)(健康成人男子に5mg単回投与)：0.141(L/kg/hr)[1)]

全身クリアランス(健康成人に経口投与)：2.90±0.74(mL/kg/min)[32)]

(5) 分布容積[32)]

分布容積(健康成人に経口投与)：14.0±2.42(l/kg)

(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

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 [27)]。

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

５．分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

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。(「**Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　6. 特定の背景を有する患者に関する注意　(5)妊婦**」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

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。(「**Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目　6. 特定の背景を有する患者に関する注意　(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 [33,34)]。

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[31]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

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[35]。

(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

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

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[37]（外国人データ）。

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[38]（外国人データ）。

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 [39)]。

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

11. その他

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．治療に関する項目　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．治療に関する項目　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(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。［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) 生殖能を有する患者

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

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

該当しない

(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 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	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクロームP450(CYP3A4)阻害作用による。
ブロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン		
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。

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
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

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 重大な副作用

11.1.7 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満)

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

11.1.8 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 呼吸困難(0.1%未満)

11.1.10急性膵炎(0.1%未満)

11.1.11急性腎障害(0.1%未満)

11.1.12原因不明の突然死(0.1%未満)

11.1.13血小板減少(0.1%未満)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、瘙痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST、ALT、γ－GTP、Al－Pの上昇		
循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		

11.2 その他の副作用

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
その他		CK、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

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

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

13.過量投与

13.1症状

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

13.2処置

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 薬剤服用時の注意［OD 錠のみ］

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

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

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」参照）

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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「オーハラ」 劇薬、処方箋医薬品[注)]

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg、5mg、10mg「オーハラ」 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

使用期限：3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意［OD 錠のみ］
20.1 遮光して保存すること。
20.2 開封後は、湿気を避けて保存すること。

５．患者向け資材

・ 患者向医薬品ガイド：有り

・ くすりのしおり：有り

・ 患者用指導箋：有り

「このお薬を飲まれる方及びその家族の方へ(ドネペジル塩酸塩錠「オーハラ」)」

「このお薬を飲まれる方及びその家族の方へ(ドネペジル塩酸塩 OD 錠「オーハラ」)」

(大原薬品工業ホームページ(https://www.ohara-ch.co.jp)に掲載)

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：リバスグチミン、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

７．国際誕生年月日

1996 年 11 月 25 日(米国)

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「オーハラ」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00949000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	2011 年 7 月 15 日	22300AMX00947000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01448000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00381000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00382000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01495000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日

９．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加・変更年月日：2013 年 6 月 26 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
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）

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
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。

追加・変更年月日：2023 年 5 月 17 日

追加・変更内容

効能・効果	用法・用量
レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制	通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。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。

（____：追加部分）

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システムコード
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」	120872601	1190012F1131	622087201
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「オーハラ」	120873301	1190012F2138	622087301
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「オーハラ」	122776501	1190012F5153	622277601
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「オーハラ」	121387401	1190012F3290	622138701
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「オーハラ」	121388101	1190012F4297	622138801
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「オーハラ」	122777201	1190012F6150	622277701

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-3552(2021)
2) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(2011 年)
3) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(2013 年)
4) 大原薬品工業株式会社　社内資料：安定性試験(2011 年)
5) 大原薬品工業株式会社　社内資料：安定性試験(2013 年)
6) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(2012 年)
7) 大原薬品工業株式会社　社内資料：苛酷試験(2013 年)
8) 大原薬品工業株式会社　社内資料：長期保存試験
9) 大原薬品工業株式会社　社内資料：安定性試験(2010 年)
10) 大原薬品工業株式会社　社内資料：安定性試験(2013 年)
11) 田中孝典ほか：新薬と臨床 60,1893-1909(2011)
12) 渡辺聴正ほか：新薬と臨床 62,1998-2016(2013)
13) 坂本慶ほか：新薬と臨床 61,651-670(2012)
14) Homma, A. et al.：Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11(6):299-313
15) 臨床第Ⅲ相試験(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト-2-(5))
16) Homma, A. et al.：Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25(5):399-407
17) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(アリセプト錠/D 錠/細粒：2007 年 8 月 23 日承認、審査報告書)
18) レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(アリセプト錠/細粒/D 錠/内服ゼリー/ドライシロップ：2014 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
19) Mori, E. et al.：Ann. Neurol., 2012;72(1):41-52
20) Ikeda, M. et al.：Alzheimers Res. Ther., 2015;7(4):1-10
21) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26(S): S1277-S1282
22) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26(S): S1283-S1294
23) 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998;26(S): S1303-S1311
24) 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998;26(S): S1313-S1320
25) 健康成人における薬物動態(単回経口投与試験)(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3-(1)
26) 健康成人における薬物動態(反復経口投与試験)(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3-(1))
27) 食事の影響(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3-(2))

28) 大原薬品工業株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(2010 年)
29) 大原薬品工業株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(2011 年)
30) 大原薬品工業株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(2010 年)
31) 大原薬品工業株式会社　社内資料：生物学的同等性試験(2011 年)
32) グッドマン・ギルマン薬理書[下]第 11 版,2319(2007)
33) 血漿蛋白質との結合(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-2-(2))
34) 健康成人における薬物動態(蛋白結合率)(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3-(1))
35) 松井賢司ら：薬物動態, 2000;15(2):101-111
36) 健康成人における薬物動態(代謝及び排泄)(アリセプト錠:1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3-(1))
37) Tiseo, P. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46.(S.1):56-60
38) Tiseo, P. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46.(S.1):51-55
39) 高齢者における薬物動態(アリセプト錠：1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3-(3))
40) 大原薬品工業株式会社　社内資料：粉砕後の安定性試験
41) 大原薬品工業株式会社　社内資料：経管通過性試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、ドネペジル塩酸塩製剤としては海外で販売されている。

（2024 年 3 月時点）

２．海外における臨床支援情報

該当しない

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）

(1) 粉砕[40)]

粉砕品について、各種条件下で保存し、安定性試験（性状、純度試験、定量）を行った。

ドネペジル塩酸塩錠3mg、5mg、10mg「オーハラ」及びドネペジル塩酸塩OD錠3mg、5mg、10mg「オーハラ」

試験条件	結果
25℃、60%RH、１ヵ月（遮光・開放）	全て変化なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性[41)]

試験方法

〔崩壊懸濁試験〕

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に試料 1 錠を入れてピストンを戻し、ディスペンサーに約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状態を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤をコーティング破壊してから、ディスペンサー内に入れて同様の操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察する。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、ディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端(注入端)を 30cm の高さにセットし、チューブ(サイズ；8 フレンチ)の通過性を観察する。

なお、8 フレンチのチューブを通過しない場合は、18 フレンチのチューブを用いて同様に通過性を観察する。

1) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「オーハラ」

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	10 分間では完全に崩壊しなかった。(15 分間で崩壊・懸濁) 錠剤をコーティング破壊すれば、10 分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。	適 2

2) ドネペジル塩酸塩錠 5mg、10mg「オーハラ」

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	10 分間では完全に崩壊しなかった。(20 分間で崩壊・懸濁) 錠剤をコーティング破壊すれば、10 分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。	適 2

3) ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg、5mg、10mg「オーハラ」

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5 分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ（8 フレンチ）を通過した。	適 1

2. その他の関連資料

特になし

錠：⑬
OD 錠：⑫

付表

薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づく承認申請時に添付する資料※

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

※平成 17 年 4 月 1 日から平成 26 年 11 月 24 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ　起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1　起原又は発見の経緯	○	×	○
	2　外国における使用状況	○	×	○
	3　特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ　製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1　構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2　製造方法	○	△	○
	3　規格及び試験方法	○	○	○
ハ　安定性に関する資料	1　長期保存試験	○	×	△
	2　苛酷試験	○	×	△
	3　加速試験	○	○	○
ニ　薬理作用に関する資料	1　効力を裏付ける試験	○	×	×
	2　副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3　その他の薬理	△	×	×
ホ　吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1　吸収	○	×	×
	2　分布	○	×	×
	3　代謝	○	×	×
	4　排泄	○	×	×
	5　生物学的同等性	×	○	○
	6　その他の薬物動態	△	×	×
ヘ　急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1　単回投与毒性	○	×	×
	2　反復投与毒性	○	×	×
	3　遺伝毒性	○	×	×
	4　がん原性	△	×	×
	5　生殖発生毒性	○	×	×
	6　局所刺激性	△	×	×
	7　その他の毒性	△	×	×
ト　臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付　×：添付不要　△：個々の医薬品により判断される

※本通知は平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号により改正された