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 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「ZE」 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS

剤 形	素錠(口腔内崩壊錠)				
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬・処方箋 注)注意―医	医薬品 <sup>注)</sup> 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「ZE」: 1 錠中ドネペジル塩酸塩 3mg を含有 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」: 1 錠中ドネペジル塩酸塩 5mg を含有 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」: 1 錠中ドネペジル塩酸塩 DD 錠 10mg を含有				
一 般 名	和 名:ドネペジル塩酸塩 (JAN) 洋 名:Donepezil Hydrochloride (JAN)				
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	OD 錠 3mg OD 錠 5mg OD 錠 10mg	製造販売承認 年月日 2011年7月15日 2011年7月15日 2013年8月15日	薬価基準収載 年月日 2011年11月28日 2011年11月28日 2013年12月13日	販売開始 年月日 2011年11月28日 2011年11月28日 2013年12月13日	
製 造 販 売 ( 輸 入 ) · 発 売 元 : 全星薬品株式会社 提 携 · 販 売 会 社 名 製造販売元 : 全星薬品工業株式会社					
医薬情報担当者の連絡先	;				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部				

本 IF は 2023 年 5 月改訂 (第 1 版) の電子化された添付文書 (電子添文) の記載に基づき作成した。 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-

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。 医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、 添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者 (以下、MRと略す)等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必 要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

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

IF記載要領 2008 以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDAと略す)の医療用医薬品情報検索のページ(http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008 年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

#### 2. IFとは

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

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、薬機法と略す)に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

#### 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M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に 関する項目等は承認事項に関わることがあり、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を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

1	. 概:	要に関する項目	2.	楽物速度論的パラメータ	27
	1.	開発の経緯	3.	母集団(ポピュレーション)解析	28
	2.	製品の治療学的特性1	4.	吸収	28
	3.	製品の製剤学的特性1	5.	分布	28
	4.	適正使用に関して周知すべき特性1	6.	代謝	28
	5.	承認条件及び流通・使用上の制限事項1	7.	排泄	29
	6.	RMP の概要 ···································	8.	トランスポーターに関する情報	29
			9.	透析等による除去率	29
Π	. 名	称に関する項目3	10	. 特定の背景を有する患者	29
	1.	販売名3	11.	その他	29
	2.	一般名3			
	3.	構造式又は示性式3	Ⅷ. 妄	そ全性(使用上の注意等)に関する項目	. 30
	4.	分子式及び分子量 3	1.	************************************	
	5.	化学名(命名法)又は本質3	2.	禁忌内容とその理由	
	6.	慣用名、別名、略号、記号番号3	3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	
			4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	
Ш	有	効成分に関する項目4	5.	重要な基本的注意とその理由	
	1.	物理化学的性質4	6.	特定の背景を有する患者に関する注意	
	2.	有効成分の各種条件下における安定性4	7.	相互作用	
	3.	有効成分の確認試験法、定量法4	8.		
	٥.	1777777 TEMBER PONTS INCELS	9.	ニー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
W	刬:	剤に関する項目5	10		
••	1.	利形		- ~= ハ · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	2.	製剤の組成 ····································		· ここ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	3.	添付溶解液の組成及び容量6	12		33
	<i>3</i> . 4.	力価6	lE XI	:臨床試験に関する項目	. 36
	5.	混入する可能性のある夾雑物6	1.	- 楽理試験	
	6.	製剤の各種条件下における安定性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2.	毒性試験	
	7.	調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2.	11日	30
	8.	他剤との配合変化(物理化学的変化)9	v #	理的事項に関する項目	. 37
	9.		2x. <sub>E</sub>	1= 4 · · · · ·	
		容器·包装15	-		
		日本	2. 3.		
				取扱い上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	12.	その他15	4.	患者向け資材	
7.7	:4:	療に関する項目 16	5.	同一成分•同効薬	
٧	. /ロ:		6.		
	1.		7.	国際誕生年月日	
	2.	効能又は効果に関連する注意16	8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月	
		用法及び用量		日、販売開始年月日	
	4.	用法及び用量に関連する注意・・・・・・・16	9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月	
	5.	臨床成績17	40	及びその内容	
	. جاواب	**************************************		再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容… 天宗本*****	
VI		効薬理に関する項目		再審查期間	
		薬理学的に関連ある化合物又は化合物群23		投薬期間制限に関する情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	2.	薬理作用23		. 各種コード	
		11-21-461-00 L 2-7-0	14	保険給付上の注意	38
VI	. 楽	物動態に関する項目		1.46	
	1.	血中濃度の推移24	XI.	文献 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	. 39

1. 2.	引用文献39 その他の参考文献39
1.	参考資料40 主な外国での発売状況40 海外における臨床支援情報40
XⅢ. 信 1. 2.	#考

# 略語表

略語	略語内容
Ach	Acetylcholine
	アセチルコリン
AchE	Acetylcholinesterase
	アセチルコリンエステラーゼ
ADAS-Jcog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) の日本語版
ALD.	アルツハイマー病の認知機能障害を評価する認知機能尺度
ALP	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase
ALI	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase
noi	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve
AUC (0→168)	Area under the concentration-time curve from zero to 168 hr
	投与 0 時から 168 時間までの濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen
	血清尿素窒素
CDR	Clinical Dementia Rating
	臨床認知症評価尺度(認知症の重症度評価尺度)
CIBIC plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver input
	全般的な臨床症状変化検査
CK	Creatine kinase
GL /P	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent clearance following extravasculsr (e.g., oral) administration
C <sub>max</sub>	みかけのクリランス Maximum blood concentration
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
СҮР	Cytochrome P450
	シトクロム P450
GPT	Glutamic pyruvic transaminase
	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
IC <sub>50</sub>	half maximal Inhibitory concentration
	50%阻害濃度
LDH	Lactate dehydrogenase
	乳酸脱水素酵素
MMSE	Mini-Mental State Examination
	認知機能を評価する検査
NINDS-AIREN	National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale
	pour la Recherché et l'Enseignement en Neurosciences (米国国立神経疾患・脳卒中研究所―国際神経科学研究教育協会) が作成した血管性認知症の診断基準
NPI-2	Neuropsychiatric Inventory-2
	認知症の精神症状・行動障害のうち幻覚と認知機能変動を評価
OD	Orally disintegrating
	口腔内崩壊
PTP	Press through package

略語	略語内容
RMP	Risk management plan
	医薬品リスク管理計画
S.D.	Standard deviation
	標準偏差
S. E.	standard error
	標準誤差
SIB	Severe Impairment Battery
	重度認知症患者用の認知機能検査
$t_{1/2}$	Elimination half-life
	消失半減期
$T_{\text{max}}$	Time to maximum concentration
	最高血中濃度到達時間

# 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の治療に供されている。本邦においては、1999年11月に普通錠が、2004年6月に口腔内崩壊錠が上市されている。

ドネペジル塩酸塩 0D 錠 3mg「ZE」・同 0D 錠 5mg「ZE」は全星薬品工業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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 7 月に承認を取得、2011 年 11 月に上市した。

2013年6月に「効能又は効果」及び「用法及び用量」の一部変更が承認され、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」に付する適応を取得した。

ドネペジル塩酸塩 0D 錠 10mg「ZE」は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(医政発 第 0310001 号 平成 18 年 3 月 10 日) に基づき、2013 年 8 月に承認を取得、2013 年 12 月に上市した。 2019 年 4 月に「効能又は効果」及び「用法及び用量」の一部変更が承認され、「レビー小体型認知症 における認知症症状の進行抑制」に付する適応を取得した。

2023 年 5 月「再審査結果を踏まえた先発医薬品の製造販売承認事項の一部変更に伴う後発医薬品の対応について」(薬生薬審発 1129 第 1 号 令和 4 年 11 月 29 日)に基づき、「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「用法及び用量」の一部変更が承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) ドネペジル塩酸塩を有効成分とする認知症治療剤で、軽度から高度まですべての段階のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症に適応がある。
- (2)「認知症疾患診療ガイドライン 2017」でアルツハイマー病患者の認知機能改善のために使用するように勧められている(推奨グレード・エビデンスレベル 1A)。
- (3) 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、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。(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 水あり・水なしで服用可能な口腔内崩壊錠である。
- (2) 苦味をマスキングした製剤で、3mg・5mg・10mg 錠の3 規格を揃えている。また、3mg・5mg 錠については小型の錠剤である。

# 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 OD 錠 3mg「ZE」 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

医薬発第935号(平成12年9月19日)に従う「一般名+剤形+含量+屋号」販売名である

# 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)

(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: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>·HC1 分子量: 415.95

5. 化学名(命名法)又は本質

(2RS) -2- [ (1-Benzy1piperidin-4-y1) 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

# Ⅲ. 有効成分に関する項目

# 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

# 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

# 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ドネペジル塩酸塩」の確認試験

- (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
- 日局「ドネペジル塩酸塩」の定量法

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:素錠(口腔内崩壊錠)

# (2) 製剤の外観及び性状

2011-01 1000-0 12 10					
11二士力		ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	
	販売名	OD 錠 3mg「ZE」	OD錠5mg「ZE」	OD錠10mg「ZE」	
性	色調	黄色	白色	淡赤色	
状	剤形		素錠(口腔内崩壊錠)		
	外形	ZE 3	<b>ZE</b> 44 <b>5</b>	ZE 10	
規	錠径 (mm)	7. 0	7. 0	8. 5	
格	厚み (mm)	3. 0	3. 0	3. 5	
竹	重量 (mg)	150	150	250	
	識別コード	ZE43、3	ZE44、5	ZE45、10	

# (3) 識別コード

		 販売名	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	
	规范相		OD 錠 3mg「ZE」 OD 錠 5mg「ZE」		OD錠10mg「ZE」	
	本体		ZE43、3	ZE44、5	ZE45、10	
		色調	無色透明/金色	無色透明/水色	無色透明/緑色	
	表	耳	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	
	衣	4	OD 3mg「ZE」	OD 5mg「ZE」	OD 10mg「ZE」	
		シート	ZE43/3mg	ZE44/5mg	ZE45/10mg	
		色調	白色	白色	白色	
包材		耳	_	_	_	
(PTP)	亩		ドネペジル塩酸塩 OD 錠	ドネペジル塩酸塩 OD 錠	ドネペジル塩酸塩 OD 錠	
		裏		「ZE」/3mg/DONEPEZIL	「ZE」/5mg/DONEPEZIL	「ZE」/10mg/DONEPEZIL
	衣	シート	HYDROCHLORIDE OD	HYDROCHLORIDE OD	HYDROCHLORIDE OD	
			TABLETS 3mg「ZE」/プラ	TABLETS 5mg「ZE」/プラ	TABLETS 10mg「ZE」/プラ	
			マーク/取り出しケア	マーク/取り出しケア	マーク/取り出しケア	
			マーク/GS1 コード	マーク/GS1 コード	マーク/GS1 コード	

# (4) 製剤の物性

硬度: OD 錠 3mgのD 錠 5mg平均値30N 以上のD 錠 10mg平均値30N 以上

# (5) その他

該当しない

# 2. 製剤の組成

# (1) 有効成分 (活性成分) の含量および添加剤

<b>形</b> 吉 夕	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	
販売名	OD錠3mg「ZE」	OD錠5mg「ZE」	OD錠10mg「ZE」	
成分・分量	日局 ドネペジル塩酸塩	日局 ドネペジル塩酸塩	日局 ドネペジル塩酸塩	
(1 錠中)	3mg	5mg	10mg	
	アクリル酸エチル・メタ	アクリル酸エチル・メタ	アクリル酸エチル・メタ	
	クリル酸メチルコポリマ	クリル酸メチルコポリマ	クリル酸メチルコポリマ	
	ー、ポリオキシエチレン	ー、ポリオキシエチレン	ー、ポリオキシエチレン	
	ノニルフェニルエーテ	ノニルフェニルエーテ	ノニルフェニルエーテ	
	ル、酸化チタン、タルク、	ル、酸化チタン、タルク、	ル、酸化チタン、タルク、	
	ヒプロメロース、D-マン	ヒプロメロース、D-マン	ヒプロメロース、D-マン	
添加剤	ニトール、トウモロコシ	ニトール、トウモロコシ	ニトール、トウモロコシ	
例6/月刊	デンプン、結晶セルロー	デンプン、結晶セルロー	デンプン、結晶セルロー	
	ス、カルメロース、アス	ス、カルメロース、アス	ス、カルメロース、アス	
	パルテーム(L-フェニル	パルテーム(L-フェニル	パルテーム(L-フェニル	
	アラニン化合物)、軽質無	アラニン化合物)、軽質無	アラニン化合物)、軽質無	
	水ケイ酸、ステアリン酸	水ケイ酸、ステアリン酸	水ケイ酸、ステアリン酸	
	マグネシウム、黄色三二	マグネシウム	マグネシウム、三二酸化	
	酸化鉄		鉄	

# (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

該当資料なし

# 6. 製剤の各種条件下における安定性

# (1) 加速試験

ドネペジル塩酸塩 **OD** 錠 3mg「ZE」<sup>1)</sup>

包装形態: PTP 包装(ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔) した後、乾燥剤を備えたアルミ

ニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件:40±1℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (黄色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験(紫外可視吸光度測定法)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 含量均一性試験	適合	_	_	適合
崩壊性	適合	適合	適合	適合
溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
定量 (95.0~105.0%)	98.97~99.47	98.57~98.94	98.90~99.20	98.87~99.47

1ロット n=3 3ロット

# ドネペジル塩酸塩 **OD** 錠 5mg「**ZE**」<sup>2)</sup>

包装形態: PTP 包装(ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔) した後、乾燥剤を備えたアルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件: 40±1℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (白色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験(紫外可視吸光度測定法)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 含量均一性試験	適合	_	_	適合
崩壊性	適合	適合	適合	適合
溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
定量 (95.0~105.0%)	99.59~100.76	99.69~100.37	99. 29~100. 80	99.47~100.90

1ロット n=3 3ロット

包装形態:乾燥剤を備えたポリエチレン瓶に入れ密栓したもの

試験条件: 40±1℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (白色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験(紫外可視吸光度測定法)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 含量均一性試験	適合	_	ı	適合
崩壊性	適合	適合	適合	適合
溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
定量 (95.0~105.0%)	99.59~100.76	99.48~100.44	99.00~100.20	99. 24~100. 38

1ロット n=3 3ロット

# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」<sup>3)</sup>

包装形態: PTP 包装(ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔) した後、乾燥剤を備えたアルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件:40±1℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (淡赤色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 含量均一性試験	適合	_	_	適合
崩壊性	適合	適合	適合	適合
溶出性 (15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
定量 (95.0~105.0%)	100.84	100.05	00 78~100 35	99.45~100.05
足里 (55.0 - 105.0/n)	~100.99	~100.93	99. 10 - 100. 39	33.40 7100.00

1ロット n=3 3ロット

## (2) 無包装状態での安定性試験

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ZE」<sup>4)</sup>

保	:存条件	試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
		性状 (黄色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
	40℃	崩壊性	規格内	規格内	規格内	規格内
温度	進光・	溶出性(15 分 80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
価/支	気密容器	定量 (95.0~105.0%)	100.67	99.88	101. 10	100.66
	X 位 谷 价	硬度*1 (30N以上)	66.8	68. 6	68.4	69. 0
		類縁物質*1(%)	0.00	0.00	0.02	0.02

保	:存条件	試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
		性状 (黄色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
	25℃	崩壊性	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度	75%RH	溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
仙/支	遮光•	定量 (95.0~105.0%)	100.67	100.05	101.00	100.31
	開放	硬度*1 (30N以上)	66.8	38. 6	33.0	31.0
		類縁物質*1(%)	0.00	0.00	0. 01	0.01

保	:存条件	試験項目	開始時	60万1x·hr	120万 lx·hr
		性状 (黄色の素錠)	規格内	規格内	規格内
		崩壊性	規格内	規格内	規格内
光	20001x	溶出性(15 分 80%以上)	規格内	規格内	規格内
	気密容器	定量 (95.0~105.0%)	100.67	99. 90	100.79
		硬度*1 (30N以上)	66. 8	65. 8	65.8
		類縁物質*1(%)	0.00	0.02	0.04

\*1:参考值

# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」<sup>5)</sup>

保	保存条件 試験項目		開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
		性状 (白色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
	40°C	崩壊性	規格内	規格内	規格内	規格内
温度	進光·	溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
/皿/文	気密容器	定量 (95.0~105.0%)	100. 45	100.05	101.60	100.68
	刈伍谷命	硬度*1 (30N以上)	55. 2	58. 6	59. 6	54. 8
		類縁物質*1 (%)	0.00	0.02	0.02	0.03
		性状 (白色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
	25℃	崩壊性	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度	75%RH	溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
	遮光•	定量 (95.0~105.0%)	100. 45	99. 95	102. 08	100.71
	開放	硬度*1 (30N以上)	55. 2	33.6	27.6*2	27. 4*2
		類縁物質*1 (%)	0.00	0.02	0.02	0.03

保	保存条件 試験項目		開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx · hr
		性状 (白色の素錠)	規格内	規格内	規格内
		崩壊性	規格内	規格内	規格内
光	20001x	溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内
	気密容器	定量 (95.0~105.0%)	100. 45	99. 68	101.88
		硬度*1 (30N以上)	55. 2	58.8	58. 2
		類縁物質*1(%)	0.00	0. 12	0. 23

\*1:参考值

\*2:工程管理値である 30N を下回ったが、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申)」(平成 11 年 8 月 20 日、日本病院薬剤師会)の硬度の評価基準より、硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 以上の場合、規格内の変化である

ドネペジル塩酸塩 **OD** 錠 **10**mg「ZE」<sup>6)</sup>

保	:存条件	試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月	3 箇月
		性状 (淡赤色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
	40°C	崩壊性	規格内	規格内	規格内	規格内
温度	進光・	溶出性(15 分 80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
血/支	気密容器	定量 (95.0~105.0%)	99. 28	98. 86	99. 01	100. 21
	刈伍谷命	硬度*1 (30N以上)	74.8	79. 2	79. 2	78. 4
		類縁物質*1(%)	0.00	0.01	0.02	0.03
		性状 (淡赤色の素錠)	規格内	規格内	規格内	規格内
	25℃	崩壊性	規格内	規格内	規格内	規格内
	75%RH	溶出性(15分80%以上)	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度	遮光•	定量 (95.0~105.0%)	99. 28	99. 34	98. 72	99. 83
	開放	硬度*1 (30N以上)	74.8	43. 2	41.4	41. 4
		類縁物質*1(%)	0.00	0.01	0.02	0.02

保	:存条件	試験項目 開始時 60万1x・		60万lx·hr	120万 lx·hr
		性状 (淡赤色の素錠)	規格内	規格内	規格内
		崩壊性	規格内	規格内	規格内
光	20001x	溶出性(15 分 80%以上)	規格内	規格内	規格内
	気密容器	定量 (95.0~105.0%)	99. 28	99. 48	99. 13
		硬度*1 (30N以上)	74. 8	80.0	79.8
		類縁物質*1(%)	0.00	0.05	0. 07

\*1:参考值

# 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) 溶出挙動における同等性

「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」(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食 審査発第 1124004 号)に従い、製剤比較試験を行った。

# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ZE」<sup>7)</sup>

試験製剤		ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ZE」
	標準製剤	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」
	処方変更水準	B水準
	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水) 、100rpm (pH3.0)
試		pH1.2:日本薬局方の溶出試験第1液
試験方法		pH3.0:0.05mo1/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mo1/L クエン酸を用
法	試験液	いて pH3.0 に調整したもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第2液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率	が85%を超えた時点で終了とする。

●pH1.2 • pH3.0 (50 • 100rpm) • pH6.8

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、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。

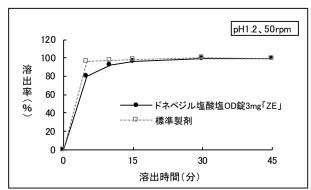
●水

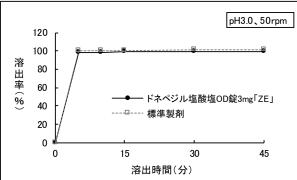
判定基準

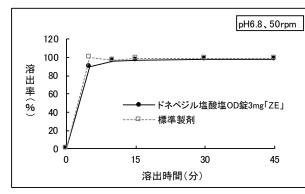
標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合で、規定された 試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標 準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある か、又はf2関数の値は50以上である。

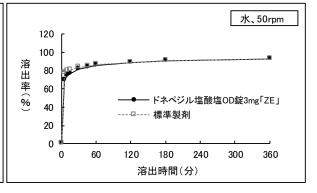
(個々の溶出率)

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、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。









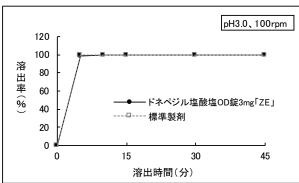


表 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

	234£	夕 /山		標準製剤	ドネペジル塩酸塩			
	試験条件			(錠剤、5mg)	OD錠3mg「ZE」	判定		
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)			
	50rpm	ジル法 50rpm	pH1.2	15 分	98. 71	96. 21	適合	
				рН3.0	15 分	100.74	99. 56	適合
パドル法			рН6.8	15 分	98. 92	97. 36	適合	
八八八伍				水	5分	77. 83	69. 90	適合
		八	45 分	85. 26	83. 85	旦		
	100rpm	рН3.0	15 分	99. 36	99. 58	適合		

(n=12)

# 表 溶出挙動の同等性の判定結果 (個々の溶出率)

試験条	件	平均溶出率の±15%の範囲を超えるもの	判定		
	pH1.2	0 個	適合		
E 0 1010 m	рН3.0	0 個	適合		
50rpm	рН6.8	0 個	適合		
	水	0 個	適合		
100rpm	рН3.0	0 個	適合		

(n=12)

# <結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなされた。

# (2) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号) に従い、製剤比較試験を行った。

# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」®

	試験製剤	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」
	標準製剤	アリセプトD錠5mg
	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水) 、100rpm (pH3.0)
試		pH1.2:日本薬局方の溶出試験第1液
試験方法		pH3.0:0.05mo1/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mo1/L クエン酸を用
法	試験液	いて pH3.0 に調整したもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第2液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率	が 85%を超えた時点で終了とする。

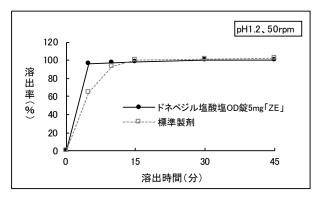
●pH1.2 • pH3.0 (50 • 100rpm) • pH6.8

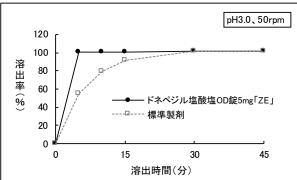
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

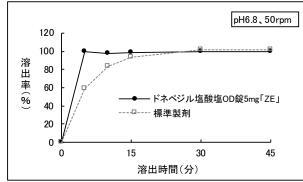
判定基準

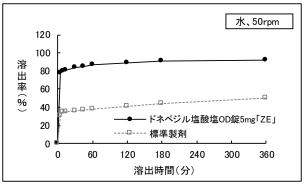
●水

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合で、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。









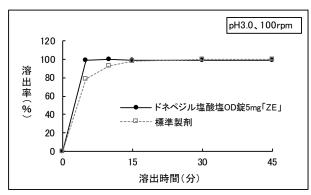


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

	¥4.€	久 / 山		標準製剤 ドネペジル塩酸塩		CO			
	試験条件			(錠剤、5mg)	OD錠5mg「ZE」	f2 関数	判定		
試験方法	験方法 回転数 試験液 溶出時間			平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	送数			
	50rpm	pH1.2	15 分	99.81	98. 71		適合		
		50rpm	pH3.0	15 分	91.02	100. 74		適合	
パドル法			pH6.8	15分	93. 76	98. 92	_	適合	
八八八石			水	5分	30. 44	77. 83	16. 0	不適合	
						八	360分	50. 53	92. 53
	100rpm	рН3.0	15 分	98. 19	99. 36	_	適合		

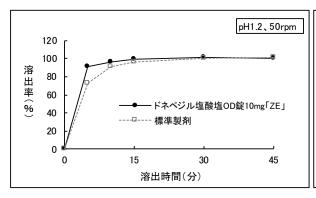
(n=12)

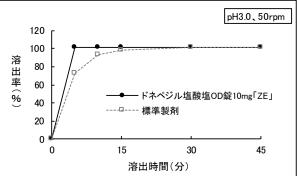
# <結果>

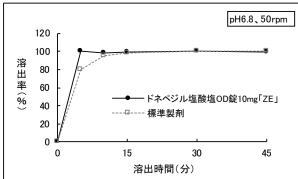
試験液pH1.2、pH3.0及びpH6.8では標準製剤と溶出挙動の類似性が認められ、水では類似性は認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。(「VII.1.血中濃度の推移」の項参照)

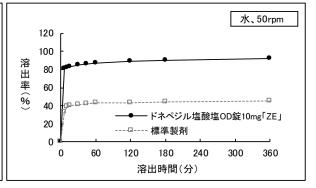
# ドネペジル塩酸塩 **OD** 錠 **10**mg「ZE」<sup>9)</sup>

	フルー型ipy in on spc 10mg	
	試験製剤	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」
	標準製剤	アリセプトD錠10mg
	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水) 、100rpm (pH3.0)
試		pH1.2:日本薬局方の溶出試験第1液
験方法		pH3.0:0.05mo1/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mo1/L クエン酸を用
法	試験液	いて pH3.0 に調整したもの
		pH6.8:日本薬局方の溶出試験第2液
		水
	界面活性剤添加	なし
	標準製剤の平均溶出率	が85%を超えた時点で終了とする。
		●pH1.2 • pH3.0 (50 • 100rpm) • pH6.8
		標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、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
	判定基準	標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合で、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±9%の範囲にあるか、又は f 2 関
		数の値が 53 以上である。
L		-









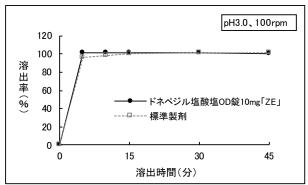


表 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

	衣 俗田宇動における類似性 (武衆教用及び宗中教用の十均俗田平の比較)																			
	試験条件     標準製剤     ドネペジル塩酸塩       (錠剤、5mg)     0D 錠 5mg「ZE」			f2																
				(錠剤、5mg)	OD錠5mg「ZE」	関数	判定													
試験方法	回転数	回転数 試験液 溶出時間		平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	送数														
	レ法 50rpm	pH1.2	15 分	96. 56	99. 20		適合													
		50rpm	50rpm	50rpm											рН3.0	15 分	98. 78	101. 28		適合
パドル法					рН6.8	15 分	98.88	99. 37		適合										
ハトル伝		水	5分	32. 57	81. 51	18. 9	不適合													
				3	360 分	45. 72	92. 09	10. 9												
	100rpm	рН3.0	15 分	100. 11	101. 30		適合													

(n=12)

### <結果>

試験液pH1.2、pH3.0及びpH6.8では標準製剤と溶出挙動の類似性が認められ、水では類似性は認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。(「VII.1.血中濃度の推移」の項参照)

# 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 OD 錠 3mg「ZE」〉

28 錠 [14 錠 (PTP) ×2、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」〉

56 錠 [14 錠 (PTP) ×4、乾燥剤入り]

100 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」〉

56 錠 [14 錠 (PTP) ×4、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

# (4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装	PTP	ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
(乾燥剤入り)	ピロー包装	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装	ボトル	ポリエチレン
(乾燥剤入り)	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

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  $1\sim2$  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〉

## 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。

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

最終全般臨床症状評価

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

5-1-1-1 5-1-1 T 4 5-1-1							
評価時期	投与群	0 週からの変化量**1	変化量の群間比較				
計劃时期	大子群 	平均値±S.E. (n)	平均差※2				
12 週	5mg	$-3.03\pm0.47$ (106)					
12 週	プラセボ	$-0.84\pm0.50$ (101)	2.19				
24 週	5mg	$-3.07\pm0.50$ (96)					
	プラセボ	$-0.11\pm0.56$ (86)	2.96				
最終**3	5mg	$-2.70\pm0.48$ (107)	Ι				
	プラセボ	$-0.26\pm0.52$ (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 10,110。

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		
計劃时朔	1文 子杆	平均值±S.E. (n)	平均差※2		
12 週	5mg	$-0.12\pm0.08$ (113)	_		
12 10	プラセボ	$0.23\pm0.10$ (109)	0.35		
24 週	5mg	$-0.14\pm0.13$ (104)	_		
	プラセボ	$0.72\pm0.17$ (95)	0.86		
最終**3	5mg	$-0.10\pm0.12$ (116)	_		
取於	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〉

#### ②国内第Ⅱ相試験

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

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

判定 著明 軽度 著明 判定 軽度 改善 不変 悪化 合計 投与群 改善 改善 悪化 悪化 不能 例数 0 35 20 19 9 0 0 10mg90 % (0)(22)(21)(10)(0)(0)(8)(39)例数 0 4 27 26 30 0 0 96 5mg % (0)(4)(28)(27)(31)(9)(0)(0)例数 0 6 18 30 34 11 1 1 プラセボ 101 % (0)(6)(18)(30)(34)(11)(1)(1)

最終時の CIBIC plus

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 <sup>12),13)</sup>。

最終時<sup>※1</sup>の SIB

投与群	0週からの変化量**2	変化量の群間比較
<b>投</b> 分群	平均値±S.E. (n)	平均差※3
10mg	$4.7\pm1.1$ (92)	9. 0
5mg	$2.5\pm1.0$ (96)	6. 7
プラセボ	$-4.2\pm1.0$ (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〉

## ③国内第Ⅱ相試験

レビー小体型認知症患者(MMSE 得点: 10 点以上 26 点以下) 140 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10 mg(3 mg/日を 2 週間投与後、<math>5 mg/日を 4 週間投与、次いで <math>10 mg/日を 6 週間投与)、5 mg(3 mg/日を 2 週間投与後、<math>5 mg/日を 10 週間投与)、3 mg 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。

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

最終時の CIBIC plus

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、3 mg 群、5 mg 群、10 mg 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。

	AX 小ミャリ						
投与群	0週からの変化量**2	変化量の群間比較					
汉 <del>·</del>	平均值±S.D. (n)	平均差**3					
10mg	$2.3\pm3.2 (30)$	2.8					
5mg	$3.5\pm3.2\ (30)$	4. 1					
3mg	1.2±3.8 (30)	1.8					
プラセボ	$-0.6\pm 2.7$ (28)	_					

最終時<sup>※1</sup>の MMSE

(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、3 mg 群、5 mg 群、10 mg 群それぞれ-2.4 点、-3.6 点、-5.2 点であり、5 mg 群、10 mg 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<sup>※1</sup>の NPI-2

投与群	0週からの変化量**2	変化量の群間比較
1文 于4十	平均值±S.D. (n)	平均差**3
10mg	$-5.1\pm4.6$ (31)	<b>-5.</b> 2
5mg	$-3.4\pm3.9$ (30)	-3.6
3mg	$-2.2\pm6.1$ (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  $^{14),15)}$ 。

#### ④国内第Ⅲ相試験

レビー小体型認知症患者(MMSE 得点: 10 点以上 26 点以下)142 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10 mg(3 mg/日を 2 週間投与後、<math>5 mg/日を 4 週間投与、次いで <math>10 mg/日を 6 週間投与)、5 mg(3 mg/日を 2 週間投与後、<math>5 mg/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<sup>※1</sup>の MMSE

投与群	0 週からの変化量**2	変化量の群間比較
1文 子和	平均值±S.E. (n)	平均差**3
10mg	$2.2\pm0.4$ (49)	1.6
5mg	$1.4\pm0.5$ (43)	0.8
プラセボ	$0.6 \pm 0.5 (44)$	_

(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<sup>※1</sup>の NPI-2

投与群	0 週からの変化量**2	変化量の群間比較	
1文 子杆	平均值±S.E. (n)	平均差※3	
10mg	$-2.8\pm0.5$ (49)	-0.7	
5mg	$-1.8\pm0.6$ (45)	0.4	
プラセボ	$-2.1\pm0.6$ (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 <sup>16)</sup>。

### 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 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)。

			取形时	- 111111111111111111111111111111111111	ibic bius	5			
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
塩酸塩	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	14
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76
ノノビか	0/0	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	10

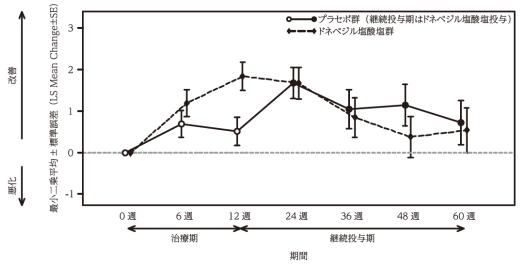
最終評価時の CIBIC plus

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。

	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	ドネペジル	例数	1	10	14	9	11	3	0	48
視	塩酸塩	%	(2)	(21)	(29)	(19)	(23)	(6)	(0)	40
あ	プラセボ	例数	0	3	14	19	10	4	1	51
り		%	(0)	(6)	(27)	(37)	(20)	(8)	(2)	51
幻	ドネペジル	例数	0	0	8	8	8	2	0	26
視	塩酸塩	%	(0)	(0)	(31)	(31)	(31)	(8)	(0)	20
な	プラセボ	例数	0	3	4	13	4	1	0	95
し		%	(0)	(12)	(16)	(52)	(16)	(4)	(0)	25

最終評価時の CIBIC plus (幻視の有無別)

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(<math>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。 (7) その他

# 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

リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

注意:関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

# 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 16)-20)。

#### (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. 7nmo1/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, 400nmo1/L であった。 AChE に対し選択的な阻害作用を示した  $^{17)}$ 。

# 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 18),19)。

#### 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  $^{20)}$ 。

### (3) 作用発現時間・持続時間

# Ⅷ. 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 一時間曲線下面積 (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  $^{21)}$ 。

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	$C_{max}$	$T_{\text{max}}$	AUC	$t_{1/2}$	CL/F
仅 分 里	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)	(hr)	(L/hr/kg)
F	9. 97	3.00	591.72	89. 3	0. 141
5mg	$\pm 2.08$	$\pm 1.10$	$\pm 155.87$	$\pm 36.0$	$\pm 0.040$
1.0	28. 09	2. 42	1098. 40	75. 7	0. 153
10mg	$\pm 9.81$	$\pm 1.24$	$\pm 304.63$	$\pm 17.3$	$\pm 0.043$

CL/F:総クリアランス

 $(Mean \pm S. D., n=6)$ 

### 2) 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤 5mg 又は 8mg  $^{(\pm)}$  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  $^{22}$  。

#### 3) 生物学的同等性試験

#### 〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ZE」〉

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ZE」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 (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」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 <sup>23)</sup>。

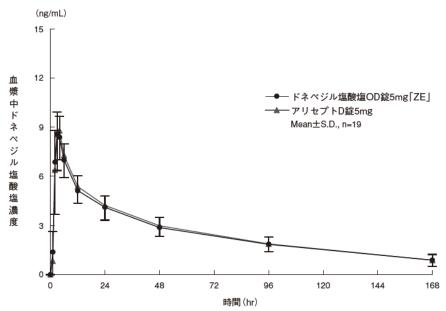
### 〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」〉

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」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後、水あり及び水なし単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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、1og  $(0.80) \sim 1og$  (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 24 。

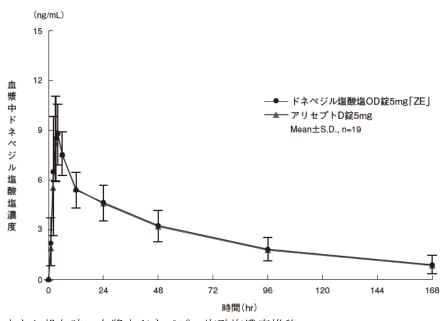
薬物動態パラメータ

		判定パ	ラメータ	参考パラメータ		
		AUC (0→168) (ng•hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
水あり投与	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」	423.9±83.3	8.83±1.19	3.1±0.7	72. 1±13. 4	
	アリセプトD錠 5mg	434.5±90.1	9. $12\pm1.76$	$3.7 \pm 0.8$	$68.5 \pm 15.5$	
水ない	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」	$452.8 \pm 126.9$	9. 22±1. 94	$3.7\pm1.2$	65. 1±16. 5	
投り	アリセプトD錠 5mg	443.9±116.2	9.07±2.01	3.9±1.0	62. 0±15. 6	

 $(Mean \pm S.D., n=19)$ 



水あり投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移



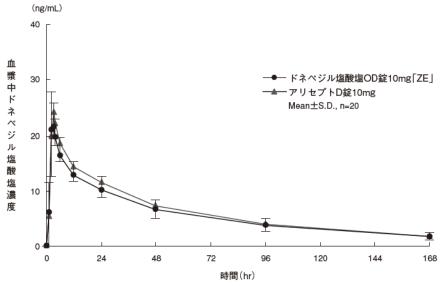
水なし投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移

# 〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」〉

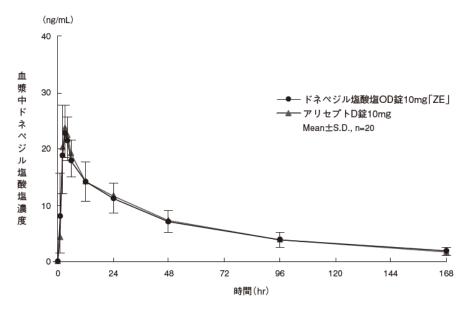
薬物動態パラメータ

		判定パラ	メータ	参考パラメータ	
		AUC <sub>(0→168)</sub> (ng•hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
水あり投与	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」	970. 2±239. 3	23. $36 \pm 5$ . 10	2.8±0.8	62. 4±10. 3
	アリセプトD錠 10mg	1059. $1\pm260.8$	25. $11 \pm 4.93$	3.1±0.6	59.8±13.1
水なし	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」	$1038.8\pm264.8$	$24.70 \pm 5.47$	$2.7\pm0.8$	62. 0±8. 3
投与	アリセプトD錠 10mg	1046. 1±271. 7	$25.32 \pm 5.17$	2.9±0.8	56. 7±7. 7

 $(Mean \pm S. D., n=20)$ 



水あり投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移



水なし投与時の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移

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、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。

### (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 <sup>注)</sup> 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 <sup>26)</sup>。

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

「WII. 7. 相互作用」の項参照

#### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 該当資料なし

(3) 消失速度定数 該当資料なし

(4) クリアランス 該当資料なし

(5) 分布容積

### (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

該当資料なし

# 5. 分布

(1) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「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<sup>27),28)</sup>。

# 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 0-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  $^{29)}$ 。

## (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 0-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 29)。

# (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

## 7. 排泄

健康成人男子を対象に錠 2mg <sup>注)</sup>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 300。

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 31) (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  $^{32)}$  (外国人データ)。

# (3) 高齢者

高齢者を対象に錠  $2mg^{(\pm)}$  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、 $C_{max}$ 、 $C_{max}$ 及び AUC に有意な差は認められなかった  $^{33}$ 。

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

# Ⅲ. 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 <sup>14</sup>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)

	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			
		筋弛緩作用を増強する可能性が	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用			
	和物	ある。	を増強する可能性がある。			
	コリン賦活剤		本剤とともにコリン作動性の作			
	アセチルコリン塩化物		用メカニズムを有している。			
	カルプロニウム塩化物	る。				
	ベタネコール塩化物					
	アクラトニウムナパジシ					
	ル酸塩					
	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 CVP3A 限生剤	大刻の伊新さ四字1 16四年1277	併田東刘のエリカー · ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			
	CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール		併用薬剤のチトクローム P450 (CVP344) 関実作用による			
	イトラコナゾール	させる可能性がある。	(CYP3A4)阻害作用による。			
	エリスロマイシン等 ブロモクリプチンメシル酸	大刻の枠掛な四字 1 1/5円を送込	併田変刻の手しカロー 1 P450			
	塩	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。			
	塩 イストラデフィリン	ことの可能性がある。	(611 974/ 単音11-円16よる)			
	キニジン硫酸塩水和物等	大剤の代謝を四生1 佐田も増改	併用薬剤のチトクローム P450			
	、一~~ WILEX	本角の代謝を阻害し、作用を増強   させる可能性がある。	(CYP2D6) 阻害作用による。			
	カルバマゼピン		(CIF2DO) 阻害下用による。 併用薬剤のチトクローム P450			
	デキサメタゾン	させる可能性がある。	(CYP3A4) の誘導による。			
	フェニトイン	C C 0 1 UDITY (0).00	(011 0111/ マンか7 寸(この の)			
	フェノバルビタール					
	リファンピシン等					
	中枢性抗コリン剤	本剤と抗コリン剤は互いに干渉	本剤と抗コリン剤の作用が、相互			
	トリヘキシフェニジル塩					
	酸塩	可能性がある。	-			
	ピロヘプチン塩酸塩					
	マザチコール塩酸塩水和					
	物					
	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					
	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	コリン系の賦活により胃酸分泌			
1		る。	が促進される。			
L						

#### 8. 副作用

#### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

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

心停止に至ることがある。[9.1.1 参照]

- 11.1.2 心筋梗塞、心不全(各 0.1%未満)
- 11.1.3 消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)(0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔(頻度不明)、消化管出血(0.1%未満)

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

- **11.1.4 肝炎**(頻度不明)、**肝機能障害**(0.1~1%未満)、**黄疸**(頻度不明)
- 11.1.5 脳性発作(てんかん、痙攣等)(0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害(各 0.1%未満)
- 11.1.6 錐体外路障害 (アルツハイマー型認知症: 0.1~1%未満、レビー小体型認知症: 9.5%) 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1 参照]
- 11.1.7 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)

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

**11.1.8 横紋筋融解症**(頻度不明)

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

- 11.1.9 呼吸困難 (0.1%未満)
- 11.1.10 急性膵炎(0.1%未満)
- 11.1.11 急性腎障害 (0.1%未満)
- 11.1.12 原因不明の突然死(0.1%未満)
- 11.1.13 血小板減少(0.1%未満)

#### (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		眠気、易怒性、幻		悪夢
		覚、攻撃性、せん 妄、妄想、多動、 抑うつ、無感情		
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、A1-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		発汗、顔面浮腫. 発熱、縮瞳
		痛、体重減少		

# 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

# 10. 過量投与

## 13. 過量投与

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

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

#### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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。
- **14.1.2** 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。
- 14.1.3 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 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

(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: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 (1 個中ドネペジルとして 9.12mg 以下を含有するもの及び 0.456%以下を含有する細 粒剤)

# 2. 有効期間

有効期間:3年

#### 3. 包装状態での貯法

貯法:室温保存

## 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

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:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:あり

ドネペジル塩酸塩 OD 錠「ZE」を服用される患者様のご家族・介護者の方へ/ドネペジル塩酸塩 OD 錠「ZE」を服用される患者様へ(「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

#### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名:アリセプトD錠3mg・5mg・10mg (エーザイ)

同効薬:リバスチグミン、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	2011年7月15日	22300AMX01045000	2011年11月28日	2011年11月28日
OD錠3mg「ZE」	2011 中 7 月 15 日	22300AMA01045000	2011 午 11 月 20 日	2011 午 11 月 20 日
ドネペジル塩酸塩	2011年7月15日	22300AMX01046000	2011年11月28日	2011年11月28日
OD錠5mg「ZE」	2011 年 7 月 15 日	22300AMA01046000	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩	2013年8月15日	22500AMX01467000	2013年12月13日	2013年12月13日
OD錠10mg「ZE」	2013年8月13日	22500AMX01467000	2013 平 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

〈OD 錠 3mg⋅OD 錠 5mg〉

2013年6月26日付

#### 「【効能又は効果】

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

#### 【用法及び用量】

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。」が承認された。

#### ⟨OD 錠 3mg • OD 錠 5mg • OD 錠 10mg⟩

(1) 2019年4月10日付

#### 「【効能又は効果】

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

#### 【用法及び用量】

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。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。」が承認された

(2) 2023年5月17日付

#### 【用法及び用量】の一部変更承認:

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制の【用法及び用量】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(あるいは投与)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 OD錠 3mg「ZE」	1190012F3100	1190012F3100	121133701	622113301
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ZE」	1190012F4106	1190012F4106	121134401	622113401
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」	1190012F6133	1190012F6133	122683601	622268301

## 14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# XI. 文献

#### 1. 引用文献

- 1) 社内資料:加速試験(OD錠3mg)
- 2) 社内資料: 加速試験 (OD 錠 5mg)
- 3) 社内資料: 加速試験 (OD 錠 10mg)
- 4) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (OD 錠 3mg)
- 5) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (OD 錠 5mg)
- 6) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (OD 錠 10mg)
- 7) 社内資料: 溶出試験 (OD 錠 3mg)
- 8) 社内資料: 溶出試験 (OD 錠 5mg)
- 9) 社内資料: 溶出試験 (OD 錠 10mg)
- 10) Homma A, et al.: Dement Geriatr Cogn Disord. 2000; 11 (6): 299-313 (PMID: 11044775)
- 11) 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))
- 12) Homma A, et al.: Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 25 (5): 399-407 (PMID: 18391486)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Mori E, et al.: Ann Neurol. 2012; 72 (1) : 41-52

(PMID: 22829268)

(PMID: 25713599)

- 16) Ikeda M, et al.: Alzheimers Res Ther. 2015; 7 (4): 1-10
- 17) 山西嘉晴ら:薬理と治療. 1998; 26 (S): S1277-S1282
- 18) 山西嘉晴ら:薬理と治療. 1998; 26 (S): S1283-S1294
- 19) 小笹貴史ら:薬理と治療. 1998; 26 (S): S1303-S1311
- 20) 小倉博雄ら:薬理と治療. 1998; 26 (S): S1313-S1320
- 21) 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))
- 22) 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))
- 23) 社内資料: 生物学的同等性試験 (OD 錠 3mg)
- 24) 社内資料: 生物学的同等性試験 (OD 錠 5mg)
- 25) 社内資料: 生物学的同等性試験 (OD 錠 10mg)
- 26) 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))
- 27) 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))
- 28) 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))
- 29) 松井賢司ら:薬物動態. 2000; 15 (2): 101-111
- 30) 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))
- 31) Tiseo P, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46 (S.1): 56-60 (PMID: 9839768)
- 32) Tiseo P, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46 (S.1): 51-55 (PMID: 9839767)
- 33) 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))
- 34) 社内資料: 粉砕後の安定性試験 (OD 錠 3mg)
- 35) 社内資料: 粉砕後の安定性試験 (OD 錠 5mg)
- 36) 社内資料: 粉砕後の安定性試験 (OD 錠 10mg)

#### 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

海外の承認状況は以下の通りです。(2023年5月現在)

国名	販売名
米国	ARICEPT, ARICEPT ODT
欧州	Aricept Tablets, Aricept Evess
オーストラリア	ARICEPT

注)上記品名についてはライセンス関係のない企業が販売している。

# 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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 <sup>14</sup>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。

	分類
オーストラリア分類	B3(2022年5月)※

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.

#### \* Prescribing medicines in pregnancy database

(2023/5/15アクセス)

<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/
 prescribing-medicines-pregnancy-database>

## 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPC 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。

# XII.参考資料

出典	記載内容	
米国添付文書	Pediatric Use	
(2022年11月)	The safety and effectiveness in pediatric patients have not been	
	established.	
英国SPC	Paediatric Population	
(2022年12月)	ARICEPT is not recommended for use in children and adolescents below	
	years of age	

# 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) 粉砕

# ドネペジル塩酸塩 **OD** 錠 3mg「ZE」<sup>34)</sup>

保存条件:40°C、遮光·密栓

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月
外観	黄色の粉末であった	黄色の粉末であった	黄色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	98. 78	99. 05	99. 62
類縁物質(%)	0. 01	0.01	0.02

保存条件:25°C/75%RH、遮光·開放

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月
外観	黄色の粉末であった	黄色の粉末であった	黄色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	98. 78	98. 75	99. 58
類縁物質(%)	0.01	0.02	0.01

保存条件:20001x、無色・密栓

試験項目	開始時	60万 lx·hr	120万 lx•hr
外観	黄色の粉末であった	黄色の粉末であった	黄色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	98. 78	98. 97	99. 43
類縁物質(%)	0.01	0.03	0.06

#### ドネペジル塩酸塩 **OD** 錠 5mg「ZE」<sup>35)</sup>

保存条件:40°C、遮光·密栓

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月
外観	白色の粉末であった	白色の粉末であった	白色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	99. 30	100. 11	100. 38
類縁物質(%)	0.03	0.04	0.04

保存条件:25℃/75%RH、遮光·開放

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月
外観	白色の粉末であった	白色の粉末であった	白色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	99. 30	100.01	100.55
類縁物質(%)	0. 03	0.03	0.04

保存条件:20001x、無色・密栓

試験項目	開始時	60 万 1x・hr	120 万 lx · hr
外観	白色の粉末であった	白色の粉末であった	白色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	99. 30	100. 33	100.42
類縁物質(%)	0.03	0.14	0. 20

# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」<sup>36)</sup>

保存条件:40°C、遮光·密栓

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月
外観	淡赤色の粉末であった	淡赤色の粉末であった	淡赤色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	99. 00	99. 09	99. 64
類縁物質(%)	0.05	0.09	0.10

# 保存条件:25℃/75%RH、遮光·開放

試験項目	開始時	0.5 箇月	1 箇月
外観	淡赤色の粉末であった	淡赤色の粉末であった	淡赤色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	99. 00	100. 15	99. 45
類縁物質(%)	0.05	0.07	0.06

# 保存条件:20001x、無色·密栓

試験項目	開始時	60万 lx·hr	120万 lx·hr
外観	淡赤色の粉末であった	淡赤色の粉末であった	淡赤色の粉末であった
定量 (95.0~105.0%)	99. 00	100. 26	99. 43
類縁物質(%)	0.05	0.16	0. 20

# (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

## その他の関連資料

[医療関係者向け資材]

レビー小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準 (2017)

# レビー小体型認知症 (DLB)の 臨床診断基準 (2017)

DLB の診断には、社会的あるいは職業的機能や、通常の日常活動に支障を来す程度の進行性の認知機能低下を意味する認知症 であることが必須である。初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂 行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる。

- 1. 中核的特徴 (最初の3つは典型的には早期から出現し、臨床経過を通して持続する)
  - ●注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
  - ●繰り返し出現する構築された具体的な幻視
  - ●認知機能の低下に先行することもあるレム期睡眠行動異常症
  - ●特発性のパーキンソニズムの以下の症状のうち1つ以上:動作緩慢、寡動、静止時振戦、筋強剛

抗精神病薬に対する重篤な過敏性;姿勢の不安定性;繰り返す転倒;失神または一過性の無反応状態のエピソード;高度の自 律機能障害(便秘、起立性低血圧、尿失禁など);過眠;嗅覚鈍麻;幻視以外の幻覚;体系化された妄想;アパシー、不安、

#### 3. 指標的バイオマーカ・

- SPECT または PET で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
- MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下
- ●睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認

#### 4. 支持的バイオマーカー

- CT や MRI で側頭葉内側部が比較的保たれる
- SPECT、PET による後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下 (FDG-PET により cingulate island sign を認める ことあり)
- ●脳波上における後頭部の著明な徐波活動

#### Probable DLB は、以下により診断される

a.2 つ以上の中核的特徴が存在する

b.1 つの中核的特徴が存在し、1 つ以上の指標的バイオマーカーが存在する Probable DLB は指標的バイオマーカーの存在のみで診断するべきではない

#### Possible DLB は、以下により診断される

- a.1 つの中核的特徴が存在するが、指標的バイオマーカーの証拠を伴わない
- b.1 つ以上の指標的バイオマーカーが存在するが、中核的特徴が存在しない

#### DLB の診断の可能性が低い

- a. 臨床像の一部または全体を説明しうる、他の身体疾患や脳血管疾患を含む脳障害の存在 (ただし、これらは DLB の診断 を除外せず、臨床像を説明する複数の病理を示しているかもしれない)
- b. 重篤な認知症の時期になって初めてパーキンソニズムが出現した場合

DLB は認知症がパーキンソニズムの前か同時に出現したときに診断されるべきである。PDD は、明らかな Parkinson 病の経過中 に起こった認知症を記載するために用いられるべきである。実際の場では、その臨床的状況に最も適した用語が用いられるべきで、 Lewy 小体病 (Lewy Body Disease) といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では、認知症の発症 がパーキンソニズム発症の1年以内の場合 DLB とする"1年ルール"を用いることが推奨される。

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」第1版、239、日本神経学会(監修)、「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会(編)、医学書院、東京、2017年 McKeith,I.G et al.: Neurology, 89: 88-100, 2017

#### 必須症状

#### 進行性の認知機能低下により、社会的、職業的、または日常生活に支障をきたしている

- ●注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
- ●繰り返し出現する構築された具体的な幻視
- ●認知機能の低下に先行することもあるレム期 睡眠行動異常症
- ●特発性のパーキンソニズムの症状(動作緩慢 寡動、静止時振戦、筋強剛) のうち 1 つ以上

#### 指標的バイオマーカー

- SPECT または PET で示される基底核における ドパミントランスポーターの取り込み低下
- MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下
- ●睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わ ないレム睡眠の確認

Probable DLB

中核的特徴のうち 2つ以上/中核的特徴 1つかつ指標的バイオマーカー 1つ以上

Possible DLB

中核的特徴のみ1つ/指標的バイオマーカーのみ1つ以上

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」 第1版、239. 日本神経学会(監修), 「認知症疾患診療ガイドライン」 作成委員会(編)、医学書院、東京、2017年、 McKeith,I.G et al.: Neurology, 89: 88-100, 2017 より作図

2023年4月改訂 (Z2)

🛮 全 星 菓 品 株 式 会 社

**区**全星薬品工業株式会社

#### [患者向け資材]

ドネペジル塩酸塩 OD 錠「ZE」を服用される患者様のご家族・介護者の方へ/ドネペジル塩酸塩 OD 錠「ZE」を服用される患者様へ



## ドネペジル塩酸塩OD錠「ZE」の服用について ドネペジル塩酸塩OD錠「ZE」の服用について このお楽は、症状の進行により主治医がお薬の量を決められますので、 指示に従ってください。 通常は3mg(黄色の錠剤)を1日1回服用させることから開始し、体を この薬に慣らすため1~2週間飲みます。 その後、お薬の効果が出る5mg(白色の錠剤)になり、症状の進行に合 わせて10mg(ピンクの錠剤)に増量されます。症状の進行に合わせて 透切な有効用量を早期から服用することが大切になります。 このお薬は症状に合わせて適切なお薬の量を服用すること が大切です。 お薬の量は主治医の指示に従ってください。 ■ 最初の1~2週間は3mgを服用します。(1日1回) ■ 3mgは最初の1~2週間、お薬を体に慣らすために服用します。 お薬の効果がでる5mg(有効用量)に増量されるまで、3mgを きちんと服用ください。 - 0このお薬の主な副作用 2 軽い吐き気や食欲不振がでたり、便が軟らかくなる、少し活発になることがあるかも知れません。そのようなときは、ご連絡ください。 (多くの場合は自然に消えていきます。) お薬の飲み始めや量が増えた時に以下のような症状が現れる ことがあります。 軽い吐気をもよおす。イライラして落ち着きがなくなる。 ■ その後、5mgを服用します。(1日1回) このお薬は効果がでるまでに約3ヶ月が目安になります。 ② このお薬は病状の進行を抑えるものです。そのため症状に変化がないこともお薬の効果になります。 以上の2点より、お薬の服用を途中でやめないよう注意してくだ。 活発になりすぎる。 ●便が軟らかくなる。 これらの症状の多くの場合は、1週間程度で消えていきますが、それ以上持続する場合や、激しい場合は主治医または薬剤師に相談してください。 服用している間に、夜ねむれなくなったり、イライラして落ち着きがないなどいつもと違う症状がでる場合にはお薬の量が増えたり、別のお薬が追加されることもあります。 ※ イライラして落ち着きがなかったり怒っている時はその原因が認知症に よる症状の場合と、お薬による副作用で興奮している場合があります。 いすれの場合でも、注象したり、たしなめたりすると逆効果です。 まず落ち着いて話を聞き、話頭を変えるなどしてみてください。 ■ 病気の症状が進行したら10mgになります。(1日1回) □ 増量時に軽い吐き気や食欲不振が出たり、下痢や便が柔らかくなることがあるかもしれません。 がまん出来ないときは、ご連絡ください。 ション 留意点 飲む回数や量を間違わないように、お薬はできるだけご家族や介護者が管理してください。 とうしてもお薬が足りなくなった場合、次の受診できる日まで手持ちの薬剤を分割で飲ませることが勧められています。主治医または薬剤師にご相談ください。 ▲ 1日飲み忘れても効果に影響はありません。 次の日からきちんと1錠飲んでください。 飲み忘れても絶対に2回分を一度に飲んではいけません。 ▲ 服用中のお薬がある場合や、誤って多く飲んだ場合は 主治医または薬剤師に相談してください。 施設名: ▲ 主治医の指示なしに服用を中止しないでください。 2014.1 改訂

全星薬品工業株式会社 医療関係者向け情報サイト https://zensei-med.jp/materials/