

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

アルツハイマー型・レビー小体型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品

ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊フィルム

ドネペジル塩酸塩ODフィルム3mg「EE」

ドネペジル塩酸塩ODフィルム5mg「EE」

ドネペジル塩酸塩ODフィルム10mg「EE」

Donepezil Hydrochloride OD Films

剤形	フィルム剤（口腔内崩壊剤）			
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	ODフィルム 3mg	1枚中 ドネペジル塩酸塩 3mg 含有		
	ODフィルム 5mg	1枚中 ドネペジル塩酸塩 5mg 含有		
	ODフィルム 10mg	1枚中 ドネペジル塩酸塩 10mg 含有		
一般名	和名：ドネペジル塩酸塩（JAN） 洋名：Donepezil Hydrochloride（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	ODフィルム 3mg	2011年7月15日	2011年11月28日	2011年11月28日
	ODフィルム 5mg	2011年7月15日	2011年11月28日	2011年11月28日
	ODフィルム 10mg	2013年8月15日	2013年12月13日	2013年12月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：救急薬品工業株式会社 発売元：エルメッド株式会社 販売元：日医工株式会社			
医薬情報担当者 の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本IFは2023年5月改訂（第1版）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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）^{注1）} から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

ただし、薬事法^{注2)}・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ^{注1)}に掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法^{注2)}や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法^{注2)}上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

注 1) 現 (独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>)

注 2) 現 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

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) ステム (stem)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4
(2) 製剤の物性	4
(3) 識別コード	4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	4
2. 製剤の組成	4
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4
(2) 添加物	4
(3) その他	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	10
7. 溶出性	10
(1) 公的溶出規格への適合性	10
(2) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」と標準製剤の溶出挙動	10
(3) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」と標準製剤の溶出挙動	12
(4) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」と標準製剤の溶出挙動	14
8. 生物学的試験法	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	16
11. 力価	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16
14. その他	16
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	17
2. 用法及び用量	17
3. 臨床成績	17
(1) 臨床データパッケージ	17
(2) 臨床効果	17
(3) 臨床薬理試験	17
(4) 探索的試験	17
(5) 検証的試験	18
(6) 治療的使用	21
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	23
2. 薬理作用	23
(1) 作用部位・作用機序	23
(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(3) 作用発現時間・持続時間	23
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	24
(1) 治療上有効な血中濃度	24
(2) 最高血中濃度到達時間	24
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(4) 中毒域	26
(5) 食事・併用薬の影響	26
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	26
2. 薬物速度論的パラメータ	26
(1) 解析方法	26
(2) 吸収速度定数	26
(3) バイオアベイラビリティ	26
(4) 消失速度定数	27
(5) クリアランス	27
(6) 分布容積	27
(7) 血漿蛋白結合率	27

3. 吸収	27	(3) 安全性薬理試験	35
4. 分布	27	(4) その他の薬理試験	35
(1) 血液-脳関門通過性	27	2. 毒性試験	35
(2) 血液-胎盤関門通過性	27	(1) 単回投与毒性試験	35
(3) 乳汁への移行性	27	(2) 反復投与毒性試験	35
(4) 髄液への移行性	27	(3) 生殖発生毒性試験	35
(5) その他の組織への移行性	27	(4) その他の特殊毒性	35
5. 代謝	27	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 代謝部位及び代謝経路	27	1. 規制区分	36
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	27	2. 有効期間又は使用期限	36
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27	3. 貯法・保存条件	36
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	28	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	36
6. 排泄	28	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	36
(1) 排泄部位及び経路	28	(3) 調剤時の留意点について	36
(2) 排泄率	28	5. 承認条件等	36
(3) 排泄速度	28	6. 包装	36
7. トランスポーターに関する情報	28	7. 容器の材質	36
8. 透析等による除去率	28	8. 同一成分・同効薬	37
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		9. 国際誕生年月日	37
1. 警告内容とその理由	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
2. 禁忌内容とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
5. 重要な基本的注意とその理由	29	14. 再審査期間	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
(1) 合併症・既往歴のある患者	29	16. 各種コード	38
(2) 腎機能障害患者	29	17. 保険給付上の注意	38
(3) 肝機能障害患者	29	XI. 文献	
(4) 生殖能を有する患者	30	1. 引用文献	39
(5) 妊婦	30	2. その他の参考文献	39
(6) 授乳婦	30	XII. 参考資料	
(7) 小児等	30	1. 主な外国での発売状況	40
(8) 高齢者	30	2. 海外における臨床支援情報	40
7. 相互作用	31	XIII. 備考	
(1) 併用禁忌とその理由	31	その他の関連資料	41
(2) 併用注意とその理由	31		
8. 副作用	32		
(1) 重大な副作用と初期症状	32		
(2) その他の副作用	33		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33		
10. 過量投与	33		
11. 適用上の注意	33		
12. その他の注意	34		
(1) 臨床使用に基づく情報	34		
(2) 非臨床使用に基づく情報	34		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	35		
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	35		
(2) 副次的薬理試験	35		

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、本邦では1999年に上市された。

認知症患者では症状の進行により嚥下障害等が増加するため、服薬コンプライアンスが低下する傾向にある。その解消を目的として、救急薬品工業株式会社は、口腔内崩壊フィルムであるドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」及びドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」を後発医薬品として、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、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、2011 年 7 月に承認を得て、2011 年 11 月にエルメッド エーザイ株式会社が発売した。

2013 年 7 月に「高度アルツハイマー型認知症」の「効能・効果」及び「用法・用量」の一部変更承認を取得した。

規格追加品として、ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」を薬食発第 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、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月に承認を得て、2013 年 12 月に発売に至った。

2019 年 3 月に「レビー小体型認知症」の「効能・効果」及び「用法・用量」の一部変更承認を取得した。

2019 年 4 月 1 日にエルメッドエーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、日医工株式会社が販売することとなった。

2022 年 12 月に「レビー小体型認知症」の「用法及び用量」に関する承認事項の一部変更申請を行い、2023 年 5 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 治療学的特性¹⁾

ドネペジル塩酸塩はアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害により脳内アセチルコリン量を増加させ、アルツハイマー型認知症で認められる脳内コリン作動性神経系の機能低下を改善する。ただし、脳の変性過程そのものを抑制する作用はない。

(2) 製剤学的特性

3mg 製剤は淡黄白色のフィルム剤、5mg 製剤は白色のフィルム剤、10mg 製剤は淡赤色のフィルム剤である。

(3) 重大な副作用

QT 延長、心室頻拍（Torsade de pointes を含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、失神、心筋梗塞、心不全、消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害、錐体外路障害、悪性症候群（Syndrome malin）、横紋筋融解症、呼吸困難、急性膵炎、急性腎障害、原因不明の突然死、血小板減少があらわれることがある。

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 フィルム 3mg「EE」
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」

(2) 洋名

Donepezil Hydrochloride OD Films 3mg “EE”
Donepezil Hydrochloride OD Films 5mg “EE”
Donepezil Hydrochloride OD Films 10mg “EE”

(3) 名称の由来

成分名を名称の一部とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドネペジル塩酸塩（JAN）

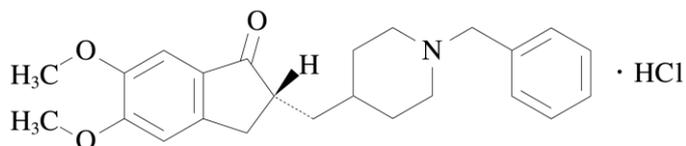
(2) 洋名（命名法）

Donepezil Hydrochloride（JAN）
Donepezil（INN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₉NO₃ · HCl

分子量：415.95

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

120011-70-3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。
本品は結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

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

- (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

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	製剤の色・剤形	外形	
		上面・下面	側面
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	淡黄白色のフィルム剤 (口腔内崩壊剤)		
		長辺 (mm)・短辺 (mm)・厚さ (μm) 20 14 70~90	
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	白色のフィルム剤 (口腔内崩壊剤)		
		長辺 (mm)・短辺 (mm)・厚さ (μm) 20 14 70~90	
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	淡赤色のフィルム剤 (口腔内崩壊剤)		
		長辺 (mm)・短辺 (mm)・厚さ (μm) 20 14 90~110	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」 : EE76

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」 : EE77

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」 : EE78

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」 : 1 枚中 ドネペジル塩酸塩 3mg 含有

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」 : 1 枚中 ドネペジル塩酸塩 5mg 含有

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」 : 1 枚中 ドネペジル塩酸塩 10mg 含有

(2) 添加物

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」 : 黄色三二酸化鉄、酸化チタン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 400、*l*-メントール

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」 : 酸化チタン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 400、*l*-メントール

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」 : 酸化チタン、三二酸化鉄、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 400、*l*-メントール

(3) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25°C・60%RH、36 ヶ月）の結果、ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

苛酷試験（熱（50°C、60°C）、熱+湿度（40°C・75%RH）、湿度（25°C・75%RH）、光（4000lx））の結果、熱+湿度の条件で類縁物質の増加を認め規格値をはずれた。また、光の条件で含量の低下を認め規格値をはずれた。その他の項目は規格値内であった。

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40°C・75%RH	ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンのラミネートフィルムの充てんした状態	6 ヶ月	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
				確認試験 [極大吸収波長：nm]	229.8 270.6～271.0 314.6～315.0	229.8 270.8 314.8～315.0
				製剤均一性	適合	適合
				崩壊性（秒）	30～41	26～38
				溶出性（%）	92.7～107.0	100.3～106.2
				含量（%）	99.2～102.4	99.4～101.9
				純度試験* [類縁物質：%]	① 0.018～0.044 ② 0.063～0.085	① 0.003～0.215 ② 0.301～0.319
長期保存試験	25°C・60%RH	ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンのラミネートフィルムの充てんした状態	36 ヶ月	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
				確認試験	適合	適合
				製剤均一性	適合	適合
				崩壊性	適合	適合
				溶出性（%）	98.3～106.0	95.7～102.0
				含量（%）	98.4～102.4	100.0～102.3
				純度試験* [類縁物質：%]	① 0.026～0.027 ② 0.026～0.027	① 0.207～0.237 ② 0.303～0.346

* ① 個々の類縁物質 ② 総類縁物質

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	熱に対する安定性	50°C	2ヵ月	本品をアルミ袋で包装した状態	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
					溶出性 (%)	89.1~ 97.5	87.4~ 95.1
					含量 (%)	100.2~102.0	100.9
					純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.004~0.034 ② 0.077~0.141	① 0.004~0.165 ② 0.278~0.293
					性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
					溶出性 (%)	89.1~ 97.5	86.9~ 94.9
	60°C	3週	本品をアルミ袋で包装した状態	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	89.1~ 97.5	86.9~ 94.9	
				含量 (%)	100.2~102.0	101.1	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.004~0.034 ② 0.077~0.141	① 0.005~0.210 ② 0.307~0.319	
				性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	89.1~ 97.5	84.7~ 93.1	
	熱+湿度に対する安定性	40°C・75%RH	3ヵ月	無包装の状態	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
					溶出性 (%)	89.1~ 97.5	84.7~ 93.1
					含量 (%)	100.2~102.0	98.0~ 98.4
					純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.004~0.034 ② 0.077~0.141	① 0.005~0.502 ② 0.652~0.807
性状					淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
溶出性 (%)					89.1~ 97.5	86.1~ 90.2	
光に対する安定性	4000lx (120 万lx・hr)	12.5日	無包装の状態	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	89.1~ 97.5	86.1~ 90.2	
				含量 (%)	100.2~102.0	96.7~ 97.0	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.004~0.034 ② 0.077~0.141	① 0.011~0.148 ② 0.496~0.570	
				性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	89.1~ 97.5	91.5~ 94.5	
湿度に対する安定性	25°C・75%RH	1ヵ月	無包装の状態	性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	89.1~ 97.5	91.5~ 94.5	
				含量 (%)	100.2~102.0	99.1~ 99.6	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.004~0.034 ② 0.077~0.141	① 0.008~0.124 ② 0.246~0.288	
				性状	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡黄白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	89.1~ 97.5	91.5~ 94.5	

* ① 個々の類縁物質 ② 総類縁物質

IV. 製剤に関する項目

(2) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25°C・60%RH、36 ヶ月）の結果、ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

苛酷試験（熱（50°C、60°C）、熱+湿度（40°C・75%RH）、湿度（25°C・75%RH）、光（4000lx））の結果、熱+湿度の条件で類縁物質の増加を認め規格値をはずれた。その他の項目は規格値内であった。

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40°C・75%RH	ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンのラミネートフィルムに充てんした状態	6 ヶ月	性状	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
				確認試験 [極大吸収波長：nm]	229.8 270.6~270.8 314.6~315.0	229.8 270.6~271.0 314.6~315.0
				製剤均一性	適合	適合
				崩壊性(秒)	28~40	26~36
				溶出性(%)	90.9~109.4	97.2~104.2
				含量(%)	96.8~101.7	98.1~101.7
				純度試験* [類縁物質：%]	① 0.016~0.025 ② 0.057~0.067	① 0.006~0.137 ② 0.188~0.221
長期保存試験	25°C・60%RH	本品をアルミ袋で包装した状態	36 ヶ月	性状	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
				確認試験	適合	適合
				製剤均一性	適合	適合
				崩壊性	適合	適合
				溶出性(%)	93.6~107.8	93.9~101.4
				含量(%)	99.5~102.8	97.2~102.5
				純度試験* [類縁物質：%]	① 0.027~0.028 ② 0.027~0.028	① 0.147~0.166 ② 0.236~0.258
苛酷試験 熱に対する安定性	50°C	本品をアルミ袋で包装した状態	2 ヶ月	性状	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
				溶出性(%)	92.3~ 98.9	91.5~ 96.9
				含量(%)	98.9~100.4	100.5~101.3
				純度試験* [類縁物質：%]	① 0.003~0.049 ② 0.085~0.127	① 0.005~0.125 ② 0.225~0.228
	60°C		3 週	性状	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	白色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
				溶出性(%)	92.3~ 98.9	92.3~ 97.5
				含量(%)	98.9~100.4	99.8~100.4
純度試験* [類縁物質：%]	① 0.003~0.049 ② 0.085~0.127	① 0.006~0.126 ② 0.209~0.215				

* ① 個々の類縁物質 ② 総類縁物質

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果		
					試験開始時	試験終了時	
苛酷試験	熱+湿度 に対する 安定性	無包装の状態	3 ヶ月	性状	白色のフィルム 状の口腔内崩壊 製剤	白色のフィルム 状の口腔内崩壊 製剤	
				溶出性 (%)	92.3~ 98.9	86.8~ 92.7	
				含量 (%)	98.9~100.4	100.0~100.3	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.003~0.049 ② 0.085~0.127	① 0.006~0.370 ② 0.515~0.624	
	光に 対する 安定性		4000lx (120 万 lx・hr)	12.5 日	性状	白色のフィルム 状の口腔内崩壊 製剤	白色のフィルム 状の口腔内崩壊 製剤
					溶出性 (%)	92.3~ 98.9	87.4~101.7
					含量 (%)	98.9~100.4	99.0~ 99.6
					純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.003~0.049 ② 0.085~0.127	① 0.005~0.065 ② 0.234~0.265
	湿度に 対する 安定性		25°C・ 75%RH	1 ヶ月	性状	白色のフィルム 状の口腔内崩壊 製剤	白色のフィルム 状の口腔内崩壊 製剤
					溶出性 (%)	92.3~ 98.9	95.0~ 98.0
					含量 (%)	98.9~100.4	98.8~ 99.4
					純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.003~0.049 ② 0.085~0.127	① 0.009~0.079 ② 0.198~0.199

* ① 個々の類縁物質 ② 総類縁物質

(3) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25°C・60%RH、36 ヶ月) の結果、ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

苛酷試験 (熱 (50°C、60°C)、熱+湿度 (40°C・75%RH)、湿度 (25°C・75%RH)、光 (4000lx)) の結果、すべての項目は規格値内であった。

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40°C・ 75%RH	ポリエチレンテレフ タレート/アルミニ ウム/ポリエチレン のラミネートフィル ムに充てんした状態	6 ヶ月	性状	淡赤色のフィル ム状の口腔内崩 壊製剤	淡赤色のフィル ム状の口腔内崩 壊製剤
				確認試験 [極大吸収波長 : nm]	229.8 270.6~270.8 314.6~315.0	229.8 270.8 314.6~315.0
				製剤均一性	適合	適合
				崩壊性 (秒)	37~50	34~48
				溶出性 (%)	95.6~109.4	98.2~106.8
				含量 (%)	97.8~101.8	98.2~100.2
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.017~0.024 ② 0.060~0.064	① 0.005~0.044 ② 0.122~0.128

* ① 個々の類縁物質 ② 総類縁物質

IV. 製剤に関する項目

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	試験結果		
					試験開始時	試験終了時	
長期保存試験	25°C・60%RH	ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレンのラミネートフィルムに充てんした状態	36 ヶ月	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				確認試験	適合	適合	
				製剤均一性	適合	適合	
				崩壊性	適合	適合	
				溶出性 (%)	99.0~106.8	98.2~103.0	
				含量 (%)	98.3~100.5	97.2~103.3	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.025~0.026 ② 0.025~0.026	① 0.034~0.055 ② 0.132~0.137	
苛酷試験	熱に対する安定性	本品をアルミ袋で包装した状態	2 ヶ月	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	88.5~101.9	89.5~97.8	
				含量 (%)	97.8~100.8	98.6~100.1	
			純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.019~0.028 ② 0.046~0.074	① 0.050~0.054 ② 0.118~0.124		
			3 週	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	88.5~101.9	90.0~98.1	
	含量 (%)	97.8~100.8		97.6~98.7			
	純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.019~0.028 ② 0.046~0.074	① 0.047~0.048 ② 0.122~0.140				
	熱+湿度に対する安定性	40°C・75%RH	無包装の状態	3 ヶ月	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
					溶出性 (%)	88.5~101.9	88.4~96.3
					含量 (%)	97.8~100.8	101.7~102.6
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.019~0.028 ② 0.046~0.074	① 0.098~0.101 ② 0.203~0.210	
				12.5 日	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤
					溶出性 (%)	88.5~101.9	89.6~96.4
	含量 (%)	97.8~100.8	100.1~100.9				
純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.019~0.028 ② 0.046~0.074	① 0.039~0.040 ② 0.159~0.188					
光に対する安定性	4000lx (120 万 lx・hr)	無包装の状態	1 ヶ月	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	88.5~101.9	91.1~93.5	
				含量 (%)	97.8~100.8	98.2~99.1	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.019~0.028 ② 0.046~0.074	① 0.035~0.057 ② 0.095~0.130	
湿度に対する安定性	25°C・75%RH	無包装の状態	1 ヶ月	性状	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	淡赤色のフィルム状の口腔内崩壊製剤	
				溶出性 (%)	88.5~101.9	91.1~93.5	
				含量 (%)	97.8~100.8	98.2~99.1	
				純度試験* [類縁物質 : %]	① 0.019~0.028 ② 0.046~0.074	① 0.035~0.057 ② 0.095~0.130	

* ① 個々の類縁物質 ② 総類縁物質

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 公的溶出規格への適合性

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」、ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」及びドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」は、溶出試験規格を設定して承認された。

15 分間の溶出率 80%以上（回転数：50rpm、試験液：pH6.8）

(2) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」と標準製剤の溶出挙動³⁾

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 別紙 1）に従って実施した。

1) 試験方法

日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37 ± 0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 溶出試験第 1 液
pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方 溶出試験第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数及び判定時点

50rpm	pH1.2	15 分、30 分、45 分
	pH4.0	15 分、30 分、45 分
	pH6.8	15 分、30 分、45 分
	水	5 分、360 分
100rpm	pH6.8	15 分

3) 判定基準

① pH1.2、50rpm（標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合）

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 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±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

② pH4.0、50rpm（標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合）

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 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±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

③ pH6.8、50rpm（標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合）

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 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±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。

IV. 製剤に関する項目

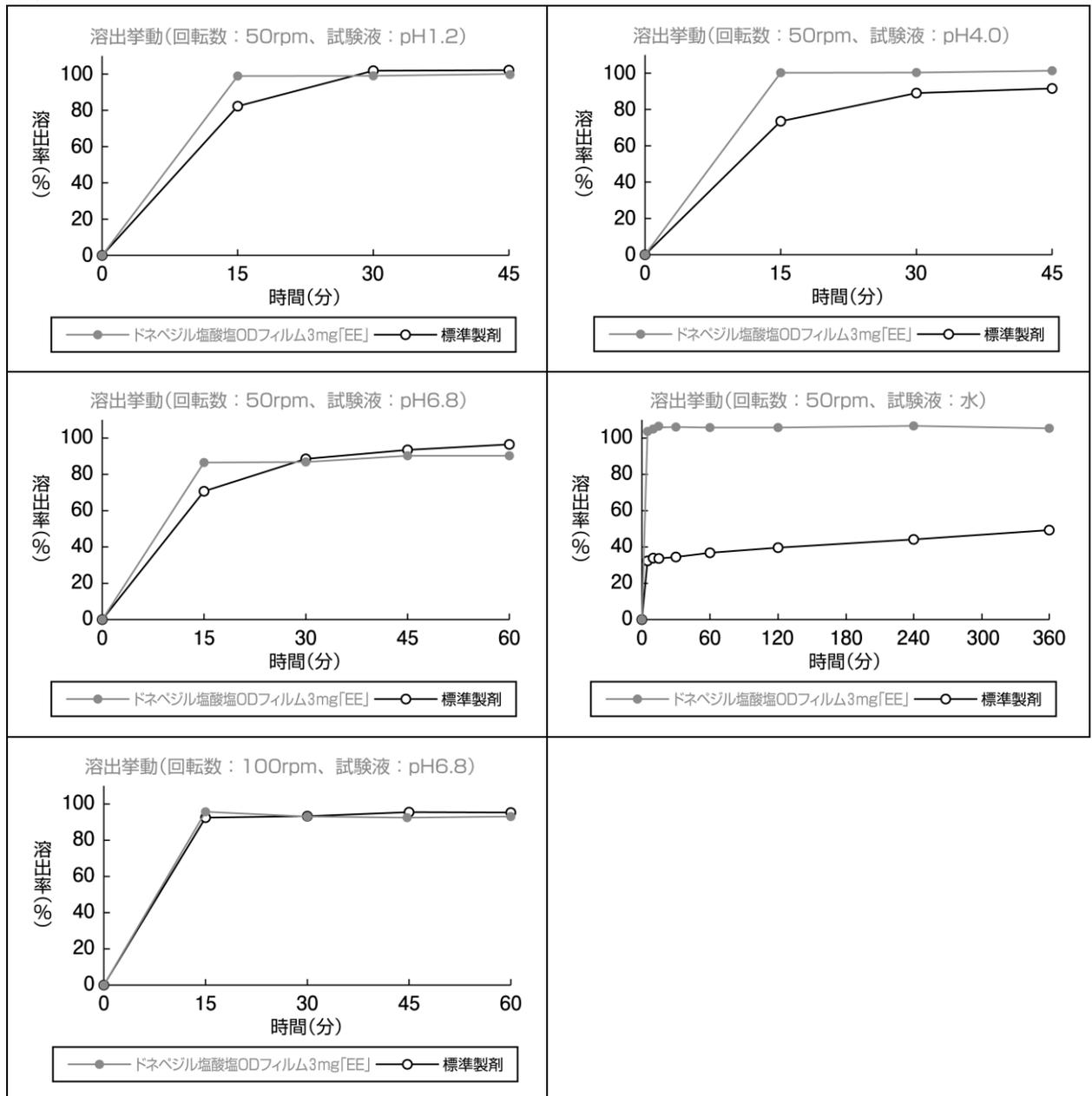
④ 水、50rpm（標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 50%に達しない場合）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は t_2 関数の値が 53 以上である。

⑤ pH6.8、100rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」の溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			平均溶出率 (%)		f2	判定	
方法	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤			標準製剤
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	98.1	81.6	50.46	適合
			30分	98.2	101.0		
			45分	99.2	101.3		
		pH4.0	15分	99.4	72.9	37.78	不適合
			30分	99.5	88.3		
			45分	100.5	90.8		
		pH6.8	15分	85.8	70.1	51.44	適合
			30分	86.1	87.8		
			45分	89.5	92.7		
	水	5分	102.8	32.1		不適合	
		360分	104.5	48.9			
	100rpm	pH6.8	15分	94.9	91.7		適合

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断されなかった。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

(3) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」と標準製剤の溶出挙動³⁾

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 別紙 1）に従って実施した。

1) 試験方法

日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法第 2 法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37 ± 0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 溶出試験第 1 液
pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方 溶出試験第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数及び判定時点

50rpm	pH1.2	15分
	pH5.0	15分
	pH6.8	15分
	水	5分、360分
100rpm	pH6.8	15分

3) 判定基準

① pH1.2、50rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

② pH5.0、50rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

IV. 製剤に関する項目

③ pH6.8、50rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

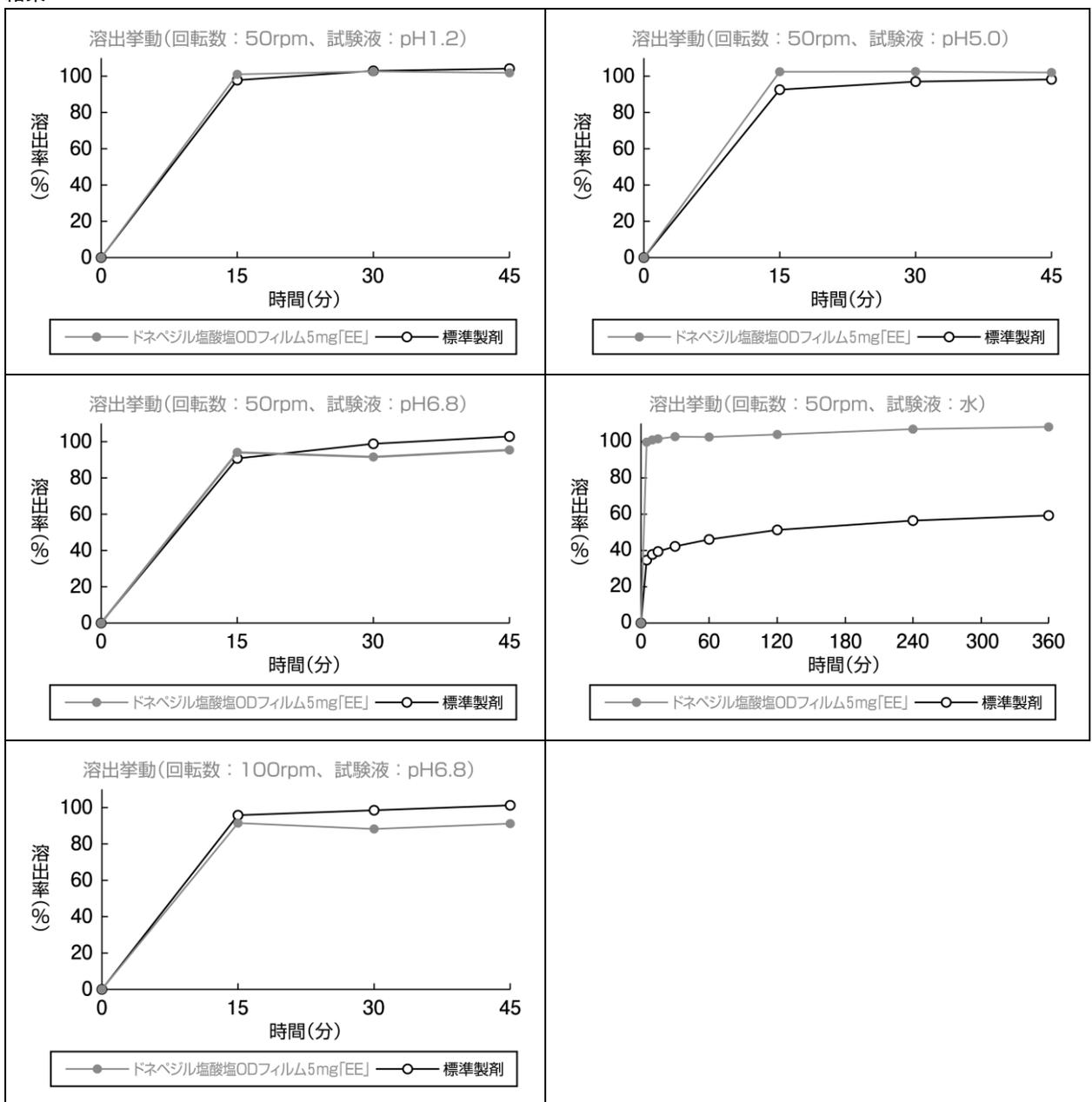
④ 水、50rpm（標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 50%以上 80%に達しない場合）

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。

⑤ pH6.8、100rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」の溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

方法	試験条件			平均溶出率 (%)		判定
	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	100.2	97.0	適合
		pH5.0	15分	101.6	91.8	適合
		pH6.8	15分	93.3	90.0	適合
		水	5分	98.9	34.4	不適合
	360分		107.2	58.8		
	100rpm	pH6.8	15分	90.7	95.0	適合

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断されなかった。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

(4) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」と標準製剤の溶出挙動³⁾

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 別紙 1）に従って実施した。

1) 試験方法

日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法 パドル法

2) 試験条件

- ・試験回数：12 ベッセル
- ・装置：パドル法
- ・試験液量：900mL
- ・試験液温度：37±0.5°C
- ・試験液：pH1.2 日本薬局方 溶出試験第 1 液
pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方 溶出試験第 2 液
水 日本薬局方 精製水
- ・回転数及び判定時点

50rpm	pH1.2	15分
	pH3.0	15分
	pH6.8	15分
	水	5分、360分
100rpm	pH3.0	15分

3) 判定基準

① pH1.2、50rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

② pH3.0、50rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

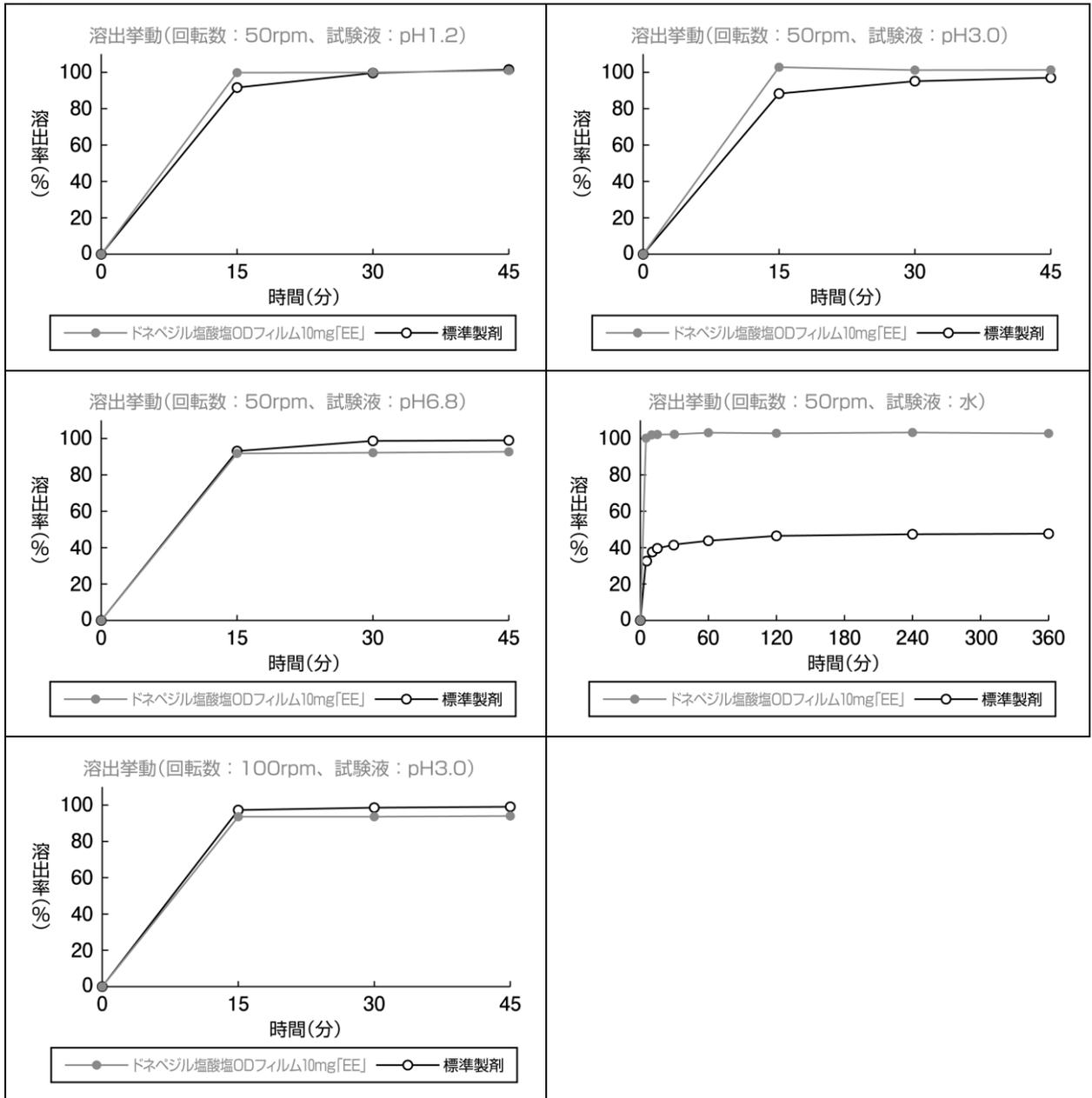
③ pH6.8、50rpm（標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合）

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

IV. 製剤に関する項目

- ④ 水、50rpm（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%に達しない場合）
 標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。
- ⑤ pH3.0、100rpm（標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合）
 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

4) 結果



IV. 製剤に関する項目

表 ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」の溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

方法	試験条件			平均溶出率 (%)		判定
	回転数	試験液	溶出時間 (判定時点)	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	50rpm	pH1.2	15分	99.8	91.6	適合
		pH3.0	15分	102.8	88.3	適合
		pH6.8	15分	91.8	93.1	適合
		水	5分	100.2	33.0	不適合
	360分		102.8	47.7		
	100rpm	pH3.0	15分	93.6	97.3	適合

以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断されなかった。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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

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]

2. 用法及び用量

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

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

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

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① 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^{4), 5)}

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
	例数									
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。

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。)

V. 治療に関する項目

※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。

② 高度のアルツハイマー型認知症

国内第Ⅱ相試験^{6),7)}

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
		例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
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。

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週時の値]

※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]

V. 治療に関する項目

③ レビー小体型認知症

国内第Ⅱ相試験^{8),9)}

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

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

最終時の CIBIC plus

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

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

最終時^{*1}の MMSE

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

(プラス値は改善を示す。)

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

最終時^{*1}の NPI-2

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

(マイナス値は改善を示す。)

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

V. 治療に関する項目

国内第Ⅲ相試験¹⁰⁾

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。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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）。

V. 治療に関する項目

最終評価時の CIBIC plus

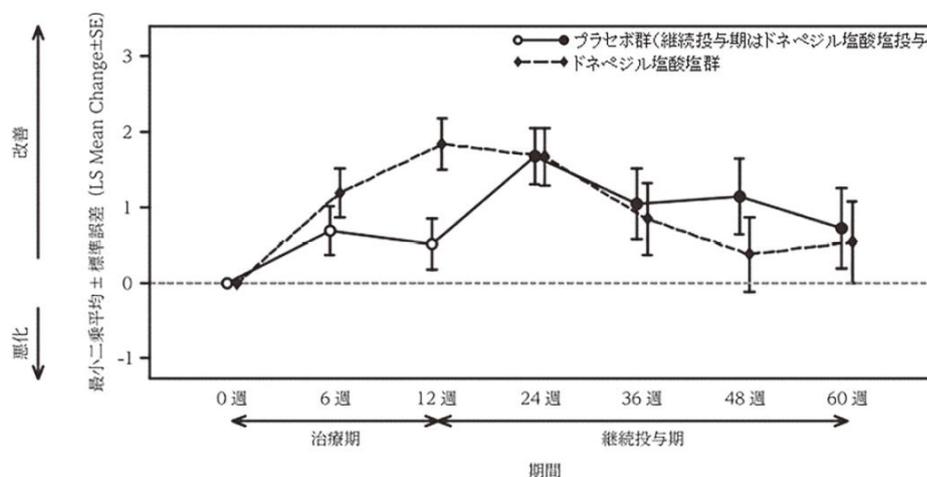
投与群		判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
		例数	1	10	22	17	19	5	0	
ドネペジル 塩酸塩	例数	1	10	22	17	19	5	0	74	
	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)		
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76	
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)		

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
		例数	1	10	14	9	11	3	0	
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¹⁾

ドネペジル塩酸塩はアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害により脳内アセチルコリン量を増加させ、アルツハイマー型認知症で認められる脳内コリン作動性神経系の機能低下を改善する。ただし、脳の変性過程そのものを抑制する作用はない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間³⁾

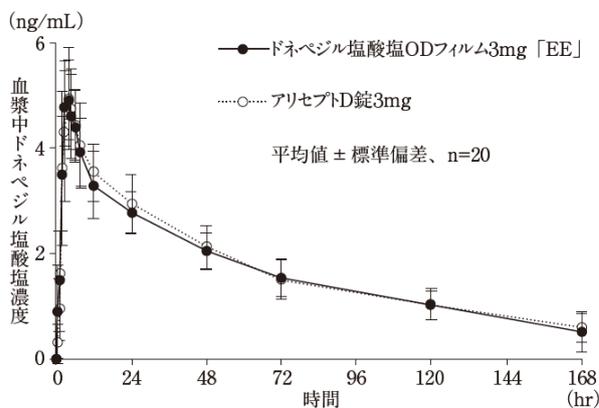
販売名	対象	投与量	投与方法		最高血漿中濃度 到達時間
			経口投与	水	
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	健康成人男性 20名	1枚（ドネペジル塩酸塩として 3mg）	絶食下单回	水あり	2～5時間
			経口投与	水なし	2～6時間
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	健康成人男性 20名	1枚（ドネペジル塩酸塩として 5mg）	絶食下单回	水あり	2～5時間
			経口投与	水なし	2～6時間
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	健康成人男性 20名	1枚（ドネペジル塩酸塩として 10mg）	絶食下单回	水あり	2～4時間
			経口投与	水なし	2～6時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

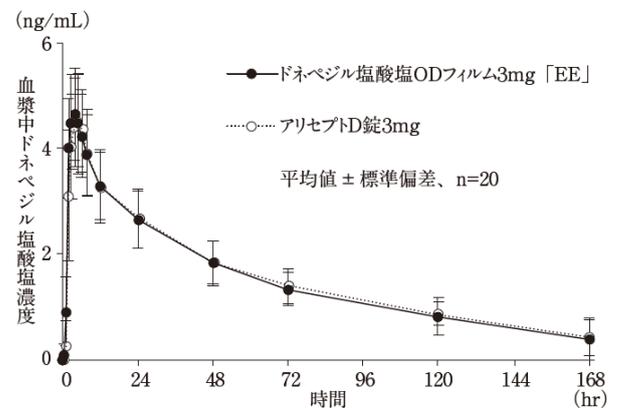
1) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」³⁾

「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 別紙 1）」に従って、健康成人男性 20 名にクロスオーバー法にてドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」とアリセプト D 錠 3mg を 1 枚又は 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 3mg）絶食下、水なし及び水ありで単回経口投与した。その結果、生物学的同等性の判定パラメータである AUC 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である log(0.80)～log(1.25)の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

● ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」1 枚又はアリセプト D 錠 3mg 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 3mg）投与時の平均血漿中濃度推移



3mg 製剤投与時の平均血漿中薬物濃度推移（水なし）



3mg 製剤投与時の平均血漿中薬物濃度推移（水あり）

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 _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水なし投与	ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	279.66 ± 50.62	5.09 ± 0.75	3.85 ± 0.93	73.5 ± 21.0
	アリセプト D 錠 3mg	288.79 ± 54.58	5.22 ± 0.89	3.70 ± 1.13	84.7 ± 30.9
水あり投与	ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	252.29 ± 61.70	4.88 ± 0.99	3.65 ± 1.09	68.7 ± 19.2
	アリセプト D 錠 3mg	256.14 ± 56.63	4.81 ± 0.83	4.30 ± 1.30	72.6 ± 15.0

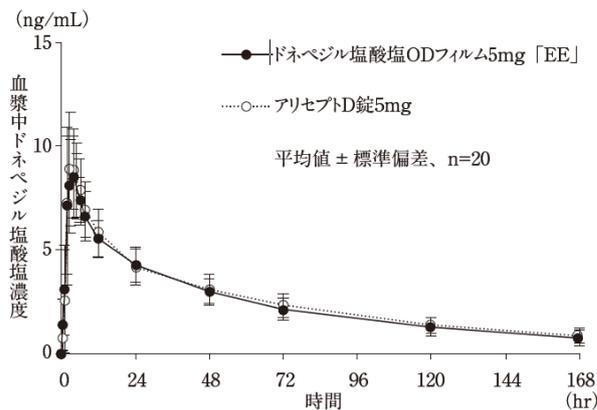
平均値±標準偏差、n=20

VII. 薬物動態に関する項目

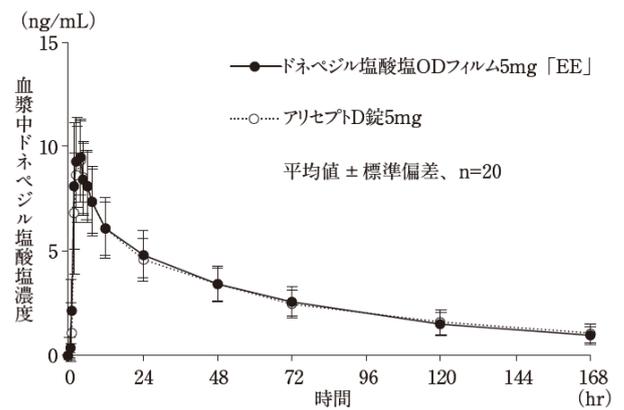
2) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」³⁾

「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 別紙 1）」に従って、健康成人男性 20 名にクロスオーバー法にてドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」とアリセプト D 錠 5mg を 1 枚又は 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 5mg）絶食下、水なし及び水ありで単回経口投与した。その結果、生物学的同等性の判定パラメータである AUC 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である log(0.80)～log(1.25)の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

● ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」1 枚又はアリセプト D 錠 5mg 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 5mg）投与時の平均血漿中濃度推移



5mg 製剤投与時の平均血漿中薬物濃度推移（水なし）



5mg 製剤投与時の平均血漿中薬物濃度推移（水あり）

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 _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水なし投与	ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	418.66 ± 89.05	9.05 ± 2.20	3.75 ± 1.12	66.6 ± 18.2
	アリセプト D 錠 5mg	437.64 ± 93.41	9.73 ± 2.45	3.65 ± 1.04	66.8 ± 11.9
水あり投与	ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	478.84 ± 119.82	9.96 ± 2.27	3.55 ± 0.83	65.5 ± 10.2
	アリセプト D 錠 5mg	473.43 ± 114.39	9.56 ± 1.96	3.80 ± 0.89	72.9 ± 17.1

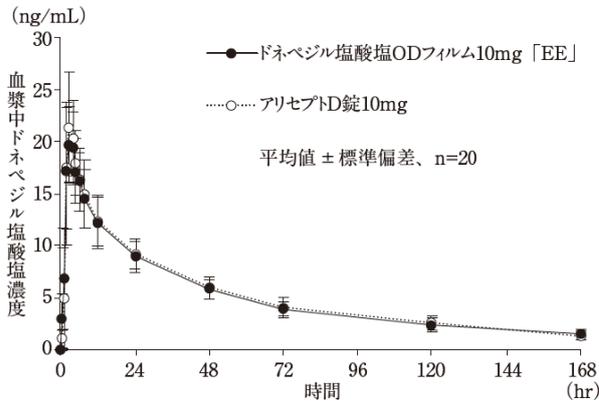
平均値 ± 標準偏差、n=20

3) ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」³⁾

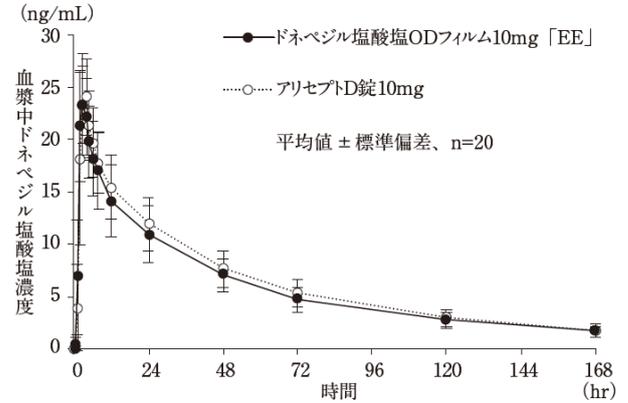
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号 別紙 1）」に従って、健康成人男性 20 名にクロスオーバー法にてドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」とアリセプト D 錠 10mg を 1 枚又は 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 10mg）絶食下、水なし及び水ありで単回経口投与した。その結果、生物学的同等性の判定パラメータである AUC 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である log(0.80)～log(1.25)の範囲にあり、両製剤は生物学的に同等と判断された。

VII. 薬物動態に関する項目

- ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」1 枚又はアリセプト D 錠 10mg 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 10mg）投与時の平均血漿中濃度推移



10mg 製剤投与時の平均血漿中薬物濃度推移（水なし）



10mg 製剤投与時の平均血漿中薬物濃度推移（水あり）

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 _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水なし 投与	ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	832.36 ± 135.40	21.60 ± 3.51	3.00 ± 1.03	66.5 ± 15.3
	アリセプト D 錠 10mg	865.29 ± 140.02	22.79 ± 4.65	3.00 ± 0.73	59.4 ± 10.5
水あり 投与	ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	988.50 ± 214.49	24.54 ± 3.43	2.90 ± 0.72	62.8 ± 8.2
	アリセプト D 錠 10mg	1067.82 ± 221.53	25.40 ± 3.52	3.40 ± 0.82	59.3 ± 12.1

平均値 ± 標準偏差、n=20

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。

- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
「VIII.-7. 相互作用」の項参照
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	: 水あり	0.01096hr ⁻¹
	水なし	0.01013hr ⁻¹
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	: 水あり	0.01079hr ⁻¹
	水なし	0.01115hr ⁻¹
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	: 水あり	0.01122hr ⁻¹
	水なし	0.01082hr ⁻¹

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<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.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

(3) 乳汁への移行性

<参考>

ラットに ¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。
〔VIII.-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
該当資料なし

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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」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」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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

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

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 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	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。
プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン		併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。
キニジン硫酸塩水和物等		
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 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	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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇		
循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
その他		CK、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮腫

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>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、痙攣及び縮腫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。</p> <p>13.2 処置</p> <p>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。</p>

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出して服用するよう指導すること。</p> <p>14.1.2 めれた手で取り出さないこと。</p> <p>14.2 薬剤服用時の注意</p> <p>14.2.1 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。</p> <p>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。</p>
--

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年間（安定性試験結果に基づく。「IV.-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「VIII.-6. 重要な基本的注意」の項(5)及び「VIII.-14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	包装単位
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	14 枚 (1 枚×14)
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	56 枚 ((1 枚×14) ×4)
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	56 枚 ((1 枚×14) ×4)

7. 容器の材質

フィルム	バンディング	箱
ポリエチレンテレフタレート アルミニウム ポリエチレン	ポリプロピレン	紙

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : アリセプト (エーザイ)

同効薬 : [リバスチグミン製剤]

イクセロン (ノバルティス)

リバスタッチ (小野)

[ガラントミン臭化水素酸塩製剤]

レミニール (ヤンセン)

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	2011年7月15日	22300AMX00840000
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	2011年7月15日	22300AMX00841000
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	2013年8月15日	22500AMX01768000

11. 薬価基準収載年月日

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」、ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」 : 2011年11月28日

ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」 : 2013年12月13日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果、用法・用量の一部変更承認 : 2013年7月9日 (3mg)、2013年7月31日 (5mg)

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

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

効能・効果、用法・用量の一部変更承認 : 2019年3月27日

従来、「アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」に限定されていた効能・効果、用法・用量について、「レビー小体型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果、用法・用量となった。

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

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

用法・用量の一部変更承認 : 2023年5月17日

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。」

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 3mg「EE」	121255602	1190012F3266	622125501
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 5mg「EE」	121256302	1190012F4262	622125601
ドネペジル塩酸塩 OD フィルム 10mg「EE」	122916502	1190012F6290	622291601

17. 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) 第十八改正日本薬局方解説書 2021 : C-3552-3557, 廣川書店
- 2) 安定性に関する資料 (救急薬品工業株式会社 社内資料)
- 3) 高野和彦 : 医学と薬学. 2011 ; 66(2) : 217-246
- 4) Homma A, et al. : Dement Geriatr Cogn Disord. 2000 ; 11(6) : 299-313
- 5) 臨床第Ⅲ相試験 (アリセプト錠 : 1999年10月8日承認、申請資料概要ト.2.(5))
- 6) Homma A, et al. : Dement Geriatr Cogn Disord. 2008 ; 25(5) : 399-407
- 7) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (アリセプト錠/D錠/細粒 : 2007年8月23日承認、審査報告書)
- 8) レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (アリセプト錠/細粒/D錠/内服ゼリー/ドライシロップ : 2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 9) Mori E, et al. : Ann Neurol. 2012 ; 72(1) : 41-52
- 10) Ikeda M, et al. : Alzheimers Res Ther. 2015 ; 7(4) : 1-10

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国で発売されていない（ドネペジル塩酸塩製剤としては、海外で販売されている）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元  **救急薬品工業株式会社**
富山県射水市戸破 32-7

発 売 元 
NICHIKO **エルメット株式会社**
富山市総曲輪1丁目6番21

販 売 元 
NICHIKO **日医工株式会社**
富山市総曲輪1丁目6番21