

\* \* 2024年9月改訂(第2版)  
\* 2023年5月改訂

日本標準商品分類番号
87119

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

## 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 3 mg「アメル」**  
**ドネペジル 塩酸塩OD錠 5 mg「アメル」**  
**ドネペジル 塩酸塩OD錠 10mg「アメル」**

Donepezil Hydrochloride OD Tablets [AMEL]

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

	OD錠3mg	OD錠5mg	OD錠10mg
承認番号	22300AMX00829	22300AMX00830	22500AMX01438
販売開始	2011年11月	2011年11月	2013年12月

### 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. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、デキストリン、黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム	D-マンニトール、デキストリン、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム

販売名	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」
有効成分	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、デキストリン、三二酸化鉄、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム

#### 3.2 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」	割線入り素錠		AML DON /OD3
	黄色	直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 200.0mg	
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	割線入り素錠		AML DON /OD5
	白色	直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 200.0mg	

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	素錠		AML DON /OD10
	淡赤色	直径：約 9.5mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 300.0mg	

#### 4. 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]

#### \*6. 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

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。

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（ガラントミン等）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。

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。

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-ドネベ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。

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。

\*\*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]

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4) 阻害作用による。
プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン		
キニジン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450(CYP2D6) 阻害作用による。
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4) の誘導による。
** 中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

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。

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）
- 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、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、 $\gamma$ -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		

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

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

### 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。

### 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。

#### 14.2 薬剤調製時の注意

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

#### 14.3 薬剤服用時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

### 15. その他の注意

#### 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。

#### 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの最高血漿中濃度 (Cmax) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に依存して高くなった。5mg 又は 10mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した<sup>1)</sup>。

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97 ± 2.08	3.00 ± 1.10	591.72 ± 155.87	89.3 ± 36.0	0.141 ± 0.040
	28.09 ± 9.81	2.42 ± 1.24	1098.40 ± 304.63	75.7 ± 17.3	0.153 ± 0.043

CL/F: 総クリアランス (Mean ± S.D., n = 6)

16.1.2 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤 5mg 又は 8mg<sup>注)</sup> 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<sup>2)</sup>。

16.1.3 生物学的同等性試験

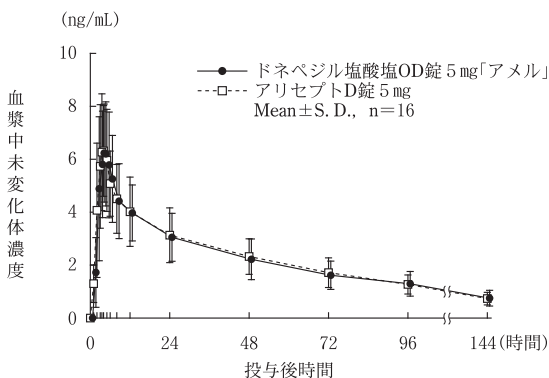
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」と各標準製剤について、下記のとおりクロスオーバー法により健康成人男子に水なし又は水ありで絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC, Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>3),4)</sup>。

	標準製剤	試験投与量
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	アリセプト D 錠 5mg	それぞれ 1 錠 (ドネペジル塩酸塩として 5mg)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	アリセプト D 錠 10mg	それぞれ 1 錠 (ドネペジル塩酸塩として 10mg)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性、水なし)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→144) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	289.02 ± 87.74	6.97 ± 2.39	3.50 ± 0.86	62.61 ± 11.14
アリセプト D 錠 5mg	293.28 ± 85.34	6.84 ± 2.02	3.81 ± 1.35	60.06 ± 13.79

(Mean ± S.D., n = 16)

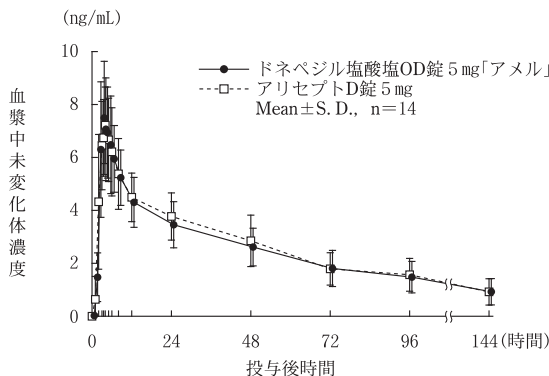


血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、水なし)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性、水あり)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→144) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	331.28 ± 94.86	7.91 ± 2.08	3.57 ± 0.85	70.18 ± 17.48
アリセプト D 錠 5mg	344.17 ± 96.95	7.76 ± 1.64	3.71 ± 0.97	60.01 ± 13.40

(Mean ± S.D., n = 14)

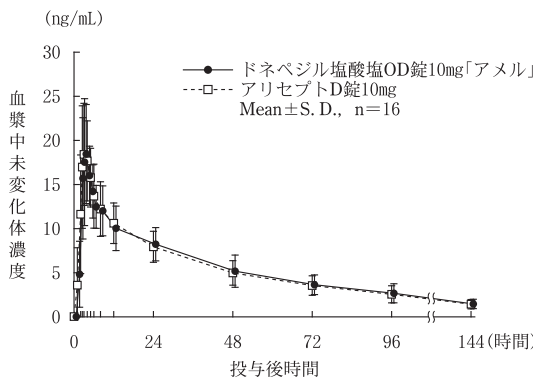


血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、水あり)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性、水なし)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→144) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	695.76 ± 180.84	20.07 ± 4.62	3.25 ± 1.35	53.81 ± 12.87
アリセプト D 錠 10mg	684.34 ± 158.31	20.08 ± 5.15	3.22 ± 0.91	53.92 ± 11.12

(Mean ± S.D., n = 16)

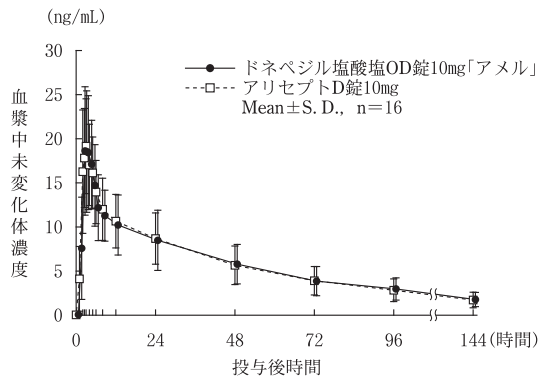


血漿中未変化体濃度 (生物学的同等性、水なし)

薬物動態パラメータ (生物学的同等性、水あり)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→144) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	744.42 ± 266.86	20.76 ± 6.19	2.66 ± 0.75	60.85 ± 9.23
アリセプト D 錠 10mg	744.13 ± 255.01	21.06 ± 5.43	3.06 ± 0.98	57.59 ± 14.17

(Mean ± S.D., n = 16)



血漿中未変化体濃度（生物学的同等性、水あり）  
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 16.2 吸収

### 16.2.1 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>(5)</sup>。

## 16.3 分布

*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>(6,7)</sup>。

## 16.4 代謝

主代謝経路は N-脱アルキル化反応であり、それに次いで O-脱メチル化反応とそれに続くグルクロン酸抱合反応であると考えられた。

N-脱アルキル化反応には主として CYP3A4 が、また O-脱メチル化反応には主として CYP2D6 が関与していることが示唆された<sup>(8)</sup>。[10. 参照]

## 16.5 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<sup>(9)</sup>。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 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<sup>(10)</sup> (外国人データ)。

### 16.6.2 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 Cmax 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<sup>(11)</sup> (外国人データ)。

### 16.6.3 高齢者

高齢者を対象に錠 2mg<sup>(注)</sup> 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、Cmax、Tmax 及び AUC に有意な差は認められなかった<sup>(12)</sup>。

## 16.8 その他

ドネベジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」について、「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、ドネベジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>(13)</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、成人にはドネベジル塩酸塩として 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、成人にはドネベジル塩酸塩として 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。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

##### 17.1.1 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 例を対象にドネベジル塩酸塩錠 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

判定投与群	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	
	区分%	(17)		(34)	(31)	(17)			
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	
	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<sup>(14,15)</sup>。

CDR 合計点の経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

\*1: [各評価時期の値] - [0 週の値]

\*2: [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値] - [5mg 群の 0 週からの変化量の平均値]

\*3: 最終時は原則として 24 週時の評価としたが、中止・脱落例については、12 週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

#### 〈高度のアルツハイマー型認知症〉

##### 17.1.2 国内第Ⅱ相試験

高度のアルツハイマー型認知症患者 302 例を対象にドネベジル塩酸塩錠 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

判定投与群	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(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<sup>16),17)</sup>。

最終時<sup>\*1</sup>の SIB

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

(プラス値は改善を示す。)

※1:最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2:[最終の値] - [0週の値]

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

## レビー小体型認知症

### 17.1.3 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例を対象にドネベジル塩酸塩錠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

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

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<sup>\*1</sup>の MMSE

投与群	0週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
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<sup>\*1</sup>の NPI-2

投与群	0週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
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<sup>18),19)</sup>。[5.6 参照]

### 17.1.4 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例を対象にドネベジル塩酸塩錠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<sup>\*1</sup>の MMSE

投与群	0週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
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<sup>\*1</sup>の NPI-2

投与群	0週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
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ベジル塩酸塩の有効性がプラセボと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>20)</sup>。[5.6 参照]

### \*17.2 製造販売後調査等

#### 17.2.1 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、ドネベジル塩酸塩錠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ベジル塩酸塩錠10mg(治療期ドネベジル塩酸塩

群では10mg/日又は減量時5mg/日、治療期プラセボ群では3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、その後は10mg/日又は減量時5mg/日)を48週間投与する継続投与期(非盲検非対照)からなる製造販売後臨床試験を実施した。治療期では160例にドネペジル塩酸塩又はプラセボが投与され、主要評価項目である治療期における最終評価時の全般臨床症状(CIBIC plus 総合評価)の分布において、プラセボ群とドネペジル塩酸塩群との間に有意差は認められなかった(p=0.408、2標本 Wilcoxon 検定、最終解析の有意水準は両側 0.046)。

最終評価時の CIBIC plus

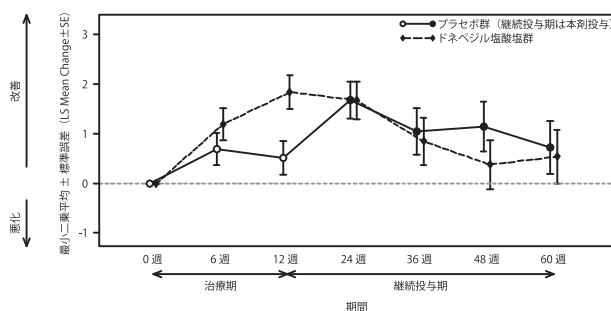
判定投与群	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	22	17	19	5	74
	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	76
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	

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)

判定投与群	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計		
									例数	%
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。[5.6 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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<sup>20)-24)</sup>。

### 18.2 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<sub>50</sub>値は6.7nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用のIC<sub>50</sub>値は7,400nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した<sup>21)</sup>。

### 18.3 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<sup>22)23)</sup>。

### 18.4 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<sup>24)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般名

ドネペジル塩酸塩 (Donepezil Hydrochloride)

### 化学名

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

### 分子式

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> · HCl

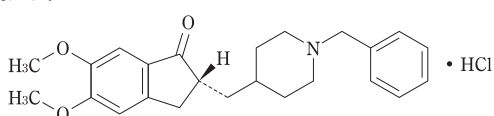
### 分子量

415.95

### 性状

白色の結晶性の粉末である。  
水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。  
本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。  
結晶多形が認められる。

### 構造式



及び鏡像異性体

## 20. 取扱い上の注意

### 〈製剤共通〉

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

20.2 パラ包装はポリエチレン瓶開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存すること(光により変色、湿気により吸湿することがある)。

### 〈OD錠10mg〉

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

## 22. 包装

### 〈ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg「アメル」〉

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「アメル」〉

28錠 [14錠 (PTP) ×2、乾燥剤入り]  
140錠 [14錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]  
100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 〈ドネペジル塩酸塩 OD錠10mg「アメル」〉

28錠 [14錠 (PTP) ×2、乾燥剤入り]  
140錠 [14錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]  
100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

## 23. 主要文献

- 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))
- 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))
- 湯地和歌子,他:新薬と臨床. 2011;60(9):1848 [OD錠5mg]
- 社内資料:生物学的同等性試験 [OD錠10mg]
- 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))

- 6) 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））
- 7) 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））
- 8) 松井賢司, 他：薬物動態. 2000；15（2）：101-111
- 9) 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））
- 10) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998；46. (S.1)：56-60
- 11) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998；46. (S.1)：51-55
- 12) 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））
- 13) 社内資料：生物学的同等性試験（溶出挙動比較）
- 14) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2000；11（6）：299-313
- 15) 臨床第Ⅲ相試験（アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要 ト-2-（5））
- 16) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2008；25（5）：399-407
- 17) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験（アリセプト錠/D錠/細粒：2007年8月23日承認、審査報告書）
- 18) レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験（アリセプト錠/細粒/D錠/内服ゼリー/ドライシロップ：2014年9月19日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 19) Mori, E. et al. : Ann. Neurol. 2012；72（1）：41-52
- 20) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther. 2015；7（4）：1-10
- 21) 山西嘉晴, 他：薬理と治療. 1998；26（S）：S1277-S1282
- 22) 山西嘉晴, 他：薬理と治療. 1998；26（S）：S1283-S1294
- 23) 小笹貴史, 他：薬理と治療. 1998；26（S）：S1303-S1311
- 24) 小倉博雄, 他：薬理と治療. 1998；26（S）：S1313-S1320

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口  
〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4  
☎ 0120-041-189  
FAX 06-6121-2858

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

**共和薬品工業株式会社**  
大阪市北区中之島3-2-4