

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

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

DONEPEZIL HCl OD

〈ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠〉

貯法:

「取扱い上の注意」の項参照

使用期限:

包装箱、ラベルに表示。

使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

	OD錠 3mg	OD錠 5mg	OD錠10mg
承認番号	22300AMX00829	22300AMX00830	22500AMX01438
薬価収載	2011年11月	2011年11月	2013年12月
販売開始	2011年11月	2011年11月	2013年12月
** 効能追加	2019年3月	2019年3月	2019年3月

【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

【組成・性状】

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。
添加物	D-マンニトール、デキストリン、黄色三酸化鉄、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)、L-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)、L-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。
添加物	D-マンニトール、デキストリン、三酸化鉄、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)、L-メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード(表/裏)
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	

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード(表/裏)
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	
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	

****【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

**** (効能・効果に関連する使用上の注意)**

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

(1)本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

(1)本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

(2)精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

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

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

****【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・用量に関連する使用上の注意〕

- (1) 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として1～2週間を超えて使用しないこと。
- (2) 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
- (3) 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

- (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕
- (4) 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)等があらわれることがあるので、特に心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)を有する患者や電解質異常(低カリウム血症等)のある患者等では、観察を十分に行うこと。

***(2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。**

- (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- (5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬(ガランタミン等)と併用しないこと。

***(6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。**

- (7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

3. 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。

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 アクラトニウムナバジシル酸塩 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		併用薬剤のチトクロームP450(CYP3A4)の誘導による。
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 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神**：QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、失神があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) **心筋梗塞、心不全**：心筋梗塞、心不全があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血**：本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **脳性発作、脳出血、脳血管障害**：脳性発作 (てんかん、痙攣等)、脳出血、脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **錐体外路障害**：寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **悪性症候群 (Syndrome malin)**：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
- 8) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- 9) **呼吸困難**：呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **急性膵炎**：急性膵炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 12) **原因不明の突然死**
- 13) **血小板減少**：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、掻痒感
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

	頻度不明
中枢・末梢神経系	徘徊、振戦、頭痛、めまい、昏迷
肝臓	LDH、AST (GOT)、ALT (GPT)、 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 (CPK)、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

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験 (ラット経口10mg/kg) で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。〕

6. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候・症状：

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

処置：

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析 (血液透析、腹膜透析又は血液濾過) により除去できるかどうかは不明である。

8. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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報告されている)

(2) 服用時：

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

9. その他の注意

- (1)外国において、NINDS-AIREN診断基準に合致した脳血管性認知症(本適応は国内未承認)と診断された患者を対象(アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外)に6ヵ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験3試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.0%(2/198例)、ドネペジル塩酸塩10mg群2.4%(5/206例)及びプラセボ群3.5%(7/199例)であった。2番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.9%(4/208例)、ドネペジル塩酸塩10mg群1.4%(3/215例)及びプラセボ群0.5%(1/193例)であった。3番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩5mg群1.7%(11/648例)及びプラセボ群0%(0/326例)であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩(5mg及び10mg)群1.7%、プラセボ群1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。
- (2)動物実験(イヌ)で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

【薬物動態】

(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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。^{1), 2)}

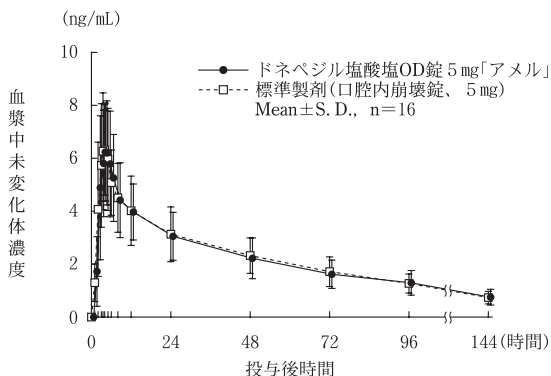
また、ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「アメル」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。³⁾

	標準製剤	試験投与量
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「アメル」	口腔内崩壊錠、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」	口腔内崩壊錠、10mg	それぞれ1錠(ドネペジル塩酸塩として10mg)

—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 _{1/2} (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
標準製剤 (口腔内崩壊錠、5mg)	293.28±85.34	6.84±2.02	3.81±1.35	60.06±13.79

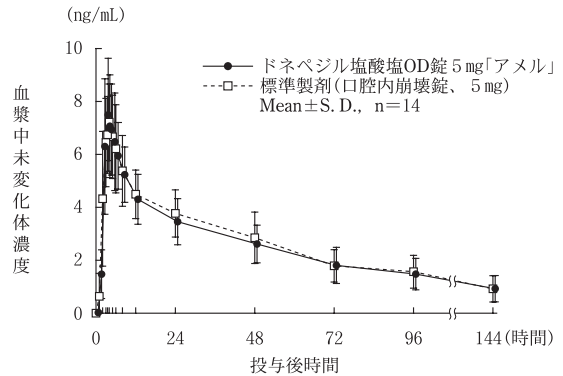
(Mean ± S. D., n = 16)



—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 _{1/2} (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
標準製剤 (口腔内崩壊錠、5mg)	344.17±96.95	7.76±1.64	3.71±0.97	60.01±13.40

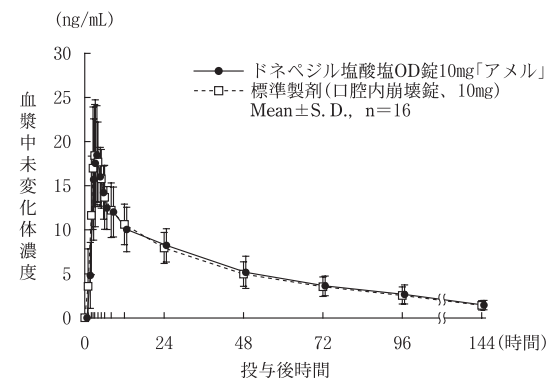
(Mean ± S. D., n = 14)



—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 _{1/2} (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
標準製剤 (口腔内崩壊錠、10mg)	684.34±158.31	20.08±5.15	3.22±0.91	53.92±11.12

(Mean ± S. D., n = 16)

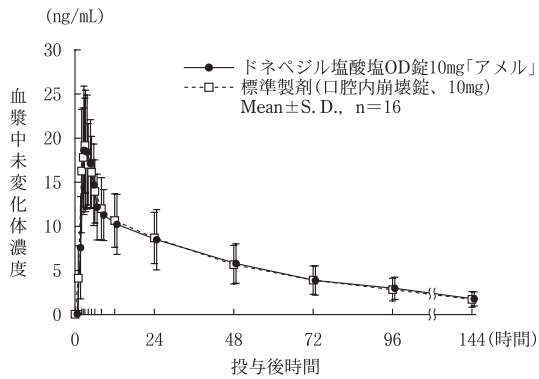


—水あり—

	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 _{1/2} (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
標準製剤 (口腔内崩壊錠、10mg)	744.13±255.01	21.06±5.43	3.06±0.98	57.59±14.17

(Mean ± S. D., n = 16)





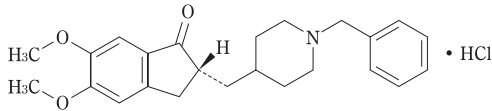
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

アルツハイマー型認知症治療薬。作用機序はアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害。これ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。⁴⁾

【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)
 分子式：C₂₄H₂₉NO₃・HCl
 分子量：415.95
 構造式：



及び鏡像異性体

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

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。

【取扱い上の注意】

1. 貯法

室温保存
 [PTP包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること(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)。
 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)。]

2. 取扱い上の注意

(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。
 (2)OD錠10mg：
 製剤の特性上、使用色素により錠剤表面に斑点等がみられることがあるが、品質・安全性・有効性に影響はない。

3. 安定性試験⁵⁾

最終包装製品を用いた相対比較試験(40±1℃、相対湿度75±5%、3ヵ月)の結果、ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「アメル」・OD錠5mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。
 また、最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度75±5%、6ヵ月)の結果、ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

**【承認条件】

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

【包装】


- ** ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「アメル」：
 PTP28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)
 ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「アメル」：
 PTP28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)
 パラ100錠
 ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「アメル」：
 PTP28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)
 パラ100錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 湯地和歌子ほか：新薬と臨牀, **60**(9), 1848(2011)
- 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-3404(2016)
- 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

* 〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
 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

* 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

