

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「ニプロ」
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「ニプロ」
ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「ニプロ」
Donepezil Hydrochloride OD Tablets

剤形	錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）			
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錠3mg：1錠中日局 ドネペジル塩酸塩3mg含有 OD錠5mg：1錠中日局 ドネペジル塩酸塩5mg含有 OD錠10mg：1錠中日局 ドネペジル塩酸塩10mg含有			
一般名	和名：ドネペジル塩酸塩 洋名：Donepezil Hydrochloride			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	剤形	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	OD錠3mg・5mg	2022年8月4日 （販売名変更に伴う 再承認）	2023年6月16日 （販売名変更に伴う 再収載）	2011年11月28日
	OD錠10mg			2013年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：050-3535-8939 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/			

本IFは2025年4月作成の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—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	19
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	2	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 一般名	2. 薬理作用	27
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	28
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	34
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
III. 有効成分に関する項目	4. 吸収	34
1. 物理化学的性質	5. 分布	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	35
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	35
IV. 製剤に関する項目	8. トランスポーターに関する情報	36
1. 剤形	9. 透析等による除去率	36
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	36
4. 力価	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	37
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	37
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	37
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	39
12. その他	8. 副作用	40
V. 治療に関する項目	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
1. 効能又は効果	10. 過量投与	42
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	43
3. 用法及び用量	12. その他の注意	43
4. 用法及び用量に関連する注意	IX. 非臨床試験に関する項目	
	1. 薬理試験	44
	2. 毒性試験	44
	X. 管理的事項に関する項目	
	1. 規制区分	45
	2. 有効期間	45

3. 包装状態での貯法	45	14. 保険給付上の注意	47
4. 取扱い上の注意	45		
5. 患者向け資材	45	X I . 文献	
6. 同一成分・同効薬	45	1. 引用文献	48
7. 国際誕生年月日	46	2. その他の参考文献	49
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	46	X II . 参考資料	
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	46	1. 主な外国での発売状況	50
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	47	2. 海外における臨床支援情報	50
11. 再審査期間	47	X III . 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	47	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	51
13. 各種コード	47	2. その他の関連資料	53

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 (AChE) 阻害剤であり、国内では 1999 年に承認されアルツハイマー型認知症治療剤として発売されている。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「タナベ」及びドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「タナベ」は、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して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2011 年 7 月に承認を取得、2011 年 11 月より田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が販売を開始した。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「タナベ」は、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して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2013 年 8 月に承認を取得、2013 年 12 月より田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が販売を開始した。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

その後、先発医薬品との効能又は効果等の相違を是正するため、2019 年 3 月にレビー小体型認知症の効能・効果及び用法・用量の一部変更が承認された。

2022 年 8 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2023 年 6 月に変更銘柄名ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「ニプロ」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ニプロ」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「ニプロ」で薬価基準収載された。

2025年4月にニプロ株式会社がニプロESファーマ株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制の効能・効果を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2) 本剤の用法は 1 日 1 回投与である。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
- (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（洞房ブロック、房室ブロック）、失神、心筋梗塞、心不全、消化性潰瘍（胃・十二指腸潰瘍）、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血、肝炎、肝機能障害、黄疸、脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血、脳血管障害、錐体外路障害、悪性症候群（Syndrome malin）、横紋筋融解症、呼吸困難、急性膵炎、急性腎障害、原因不明の突然死、血小板減少が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 錠剤の裏面に含量刻印を入れることにより、識別性の向上をはかった。
- 微粒子コーティングを施すことにより、有効成分（原薬）特有の苦み・しびれをマスクングし、酸化チタン（添加物）により光安定性も保持している。
- 水なしでの服用も可能な口腔内崩壊錠であり、十分な硬度を有する。

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	タイトル、参照先
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

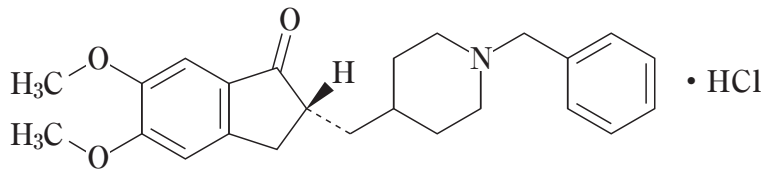
1. 販売名

- (1) 和 名 : ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : Donepezil Hydrochloride OD Tablets
- (3) 名称の由来 : 一般名 + 剤形 + 含量 + 「ニプロ」

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 : $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 415.95

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

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。

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¹⁾

有しない

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点¹⁾

融点: 223.5°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa=8.90

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度: 水溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

水分: 0.2%以下 (0.2g、電量滴定法)²⁾。

強熱残分: 0.1%以下 (1g)²⁾。

吸光度: 本品の規定された溶液の 230nm における $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は約 450 である²⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ドネペジル塩酸塩」確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(3) 塩化物の定性反応 (2)

定量法²⁾

日本薬局方の医薬品各条の「ドネペジル塩酸塩」定量法による。

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 271nm)

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

販売名	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」
剤形	黄色の素錠 (口腔内崩壊錠)	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)	淡赤色の素錠 (口腔内崩壊錠)
外形・規格	 	 	 
直径 (mm)	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.0 3.0 150	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 7.0 3.0 150	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 8.5 3.5 250
識別コード	TG203	TG204	TG205

(3) 識別コード

上記表に記載

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「ニプロ」	ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ニプロ」	ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「ニプロ」
有効成分	1錠中日局ドネペジル 塩酸塩 3mg	1錠中日局ドネペジル 塩酸塩 5mg	1錠中日局ドネペジル 塩酸塩 10mg
添加剤	アクリル酸エチル・メ タクリル酸メチルコポ リマー、ポリオキシエ チレンノニルフェニル エーテル、酸化チタ ン、タルク、ヒプロメ ロース、D-マンニトール、 トウモロコシデン プン、結晶セルロー ス、カルメロース、ア スパルテーム (L-フェ ニルアラニン化合物)、 軽質無水ケイ酸、ステ アリン酸マグネシウム、 黄色三二酸化鉄	アクリル酸エチル・メ タクリル酸メチルコポ リマー、ポリオキシエ チレンノニルフェニル エーテル、酸化チタ ン、タルク、ヒプロメ ロース、D-マンニトール、 トウモロコシデン プン、結晶セルロー ス、カルメロース、ア スパルテーム (L-フェ ニルアラニン化合物)、 軽質無水ケイ酸、ステ アリン酸マグネシウム	アクリル酸エチル・メ タクリル酸メチルコポ リマー、ポリオキシエ チレンノニルフェニル エーテル、酸化チタ ン、タルク、ヒプロメ ロース、D-マンニトール、 トウモロコシデン プン、結晶セルロー ス、カルメロース、ア スパルテーム (L-フェ ニルアラニン化合物)、 軽質無水ケイ酸、ステ アリン酸マグネシウム、 三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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³⁾

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「ニプロ」

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品（乾燥剤入り）を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、含量

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品（乾燥剤入り）及びポリエチレン容器（乾燥剤入り）を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、含量

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」

PTP をアルミニウム袋に入れた包装品（乾燥剤入り）及びポリエチレン容器（乾燥剤入り）を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、含量

(2) 無包装状態での安定性⁴⁾

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「ニプロ」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」及びドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」の無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」〉

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし(◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化あり(○)注)
光*1	白色蛍光灯 (1,500lx)	ガラス瓶 (密栓)	60 万 lx・h	変化なし(◎)

注) 硬度

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」〉

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし(◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化あり(○)注)
光*1	白色蛍光灯 (1,500lx)	ガラス瓶 (密栓)	60 万 lx・h	変化なし(◎)

注) 硬度

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」〉

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし(◎)
湿度*1	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化あり(○)注)
光*1	白色蛍光灯 (2,000lx)	ガラス瓶 (密栓)	60 万 lx・h	変化なし(◎)

注) 硬度

*1. 試験項目：性状、硬度、純度試験、溶出試験、含量

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について（答申）」

（平成 11 年 8 月 20 日（社）日本病院薬剤師会）の評価分類（下記）に準じた。

◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内)

○：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上)

△：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満。溶出性：規格値外。)

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(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性⁵⁾

溶出挙動における同等性

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「ニプロ」

標準製剤：ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ニプロ」

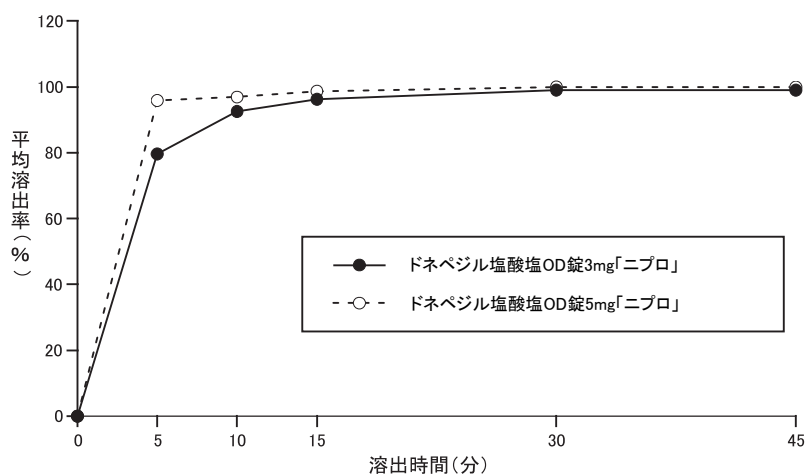
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「ニプロ」と、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ニプロ」(ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されている)との処方と比較したところ、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)の「第3章1.製剤の処方変更水準」のB水準であった。よって、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ニプロ」を標準製剤として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)に従い、溶出試験を実施した。

次の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

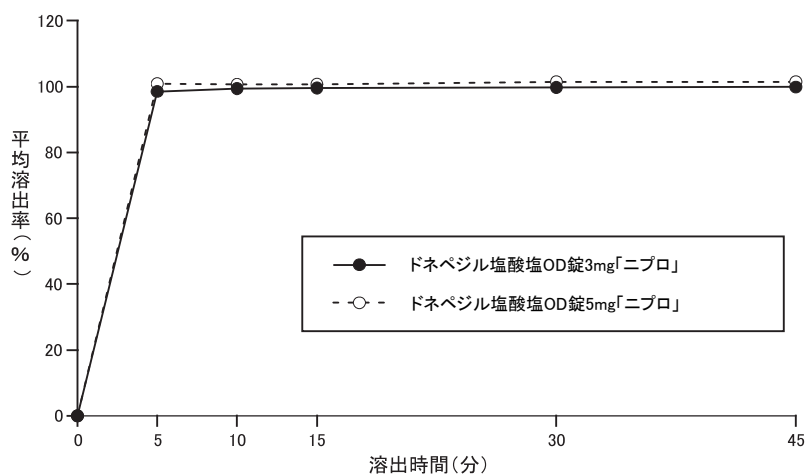
検体	試験製剤：ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「ニプロ」 (Lot No. DPD3-S1) 標準製剤：ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「ニプロ」 (Lot No. DPD5-I1)
試験法	パドル法

試験液 (試験液量) / 回転数	①pH1.2 (900mL) / 50rpm ②pH3.0 (900mL) / 50rpm ③pH6.8 (900mL) / 50rpm ④水 (900mL) / 50rpm ⑤pH3.0 (900mL) / 100rpm
判定結果	<p>平均溶出率</p> <p>①②③⑤ : 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p>④ : 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は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。</p> <p>個々の溶出率</p> <p>①②③④⑤ : 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かった。</p>

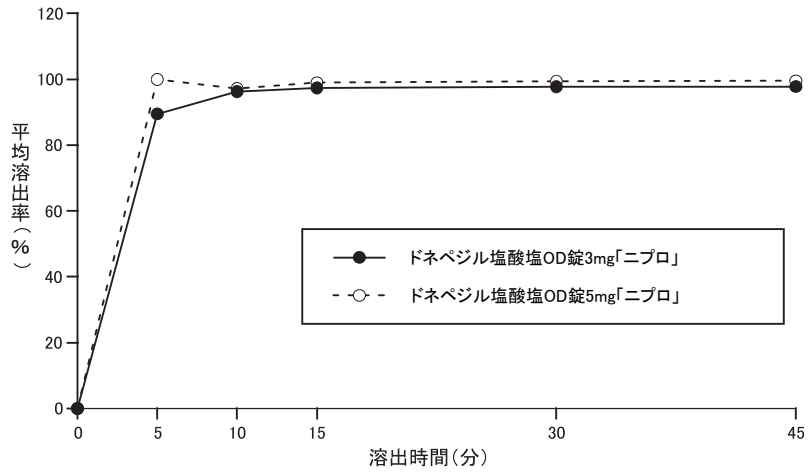
①試験液：pH1.2 (900mL) 回転数：50rpm



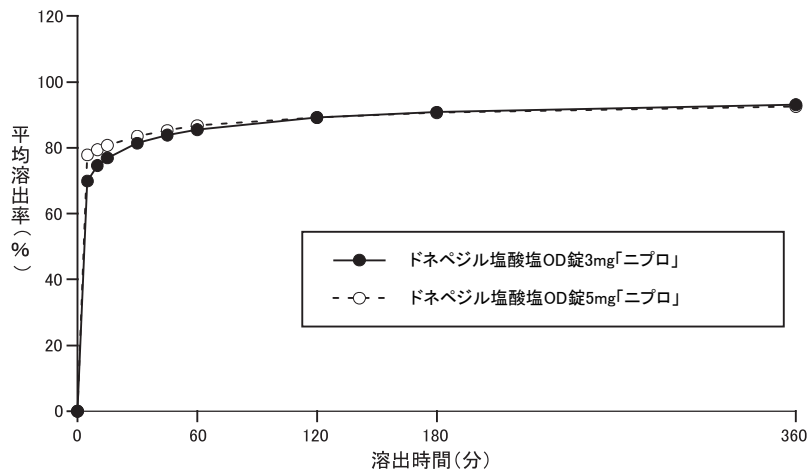
②試験液：pH3.0 (900mL) 回転数 50rpm



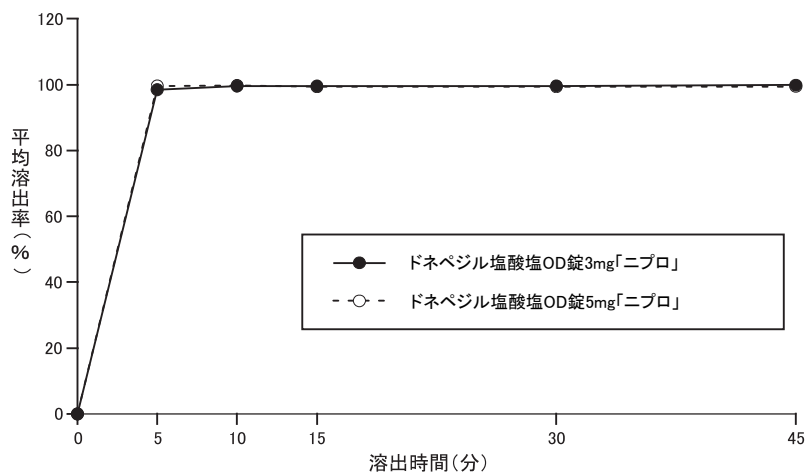
③試験液：pH6.8（900mL）回転数：50rpm



④試験液：水（900mL）回転数：50rpm



⑤試験液：pH3.0（900mL）回転数：100rpm



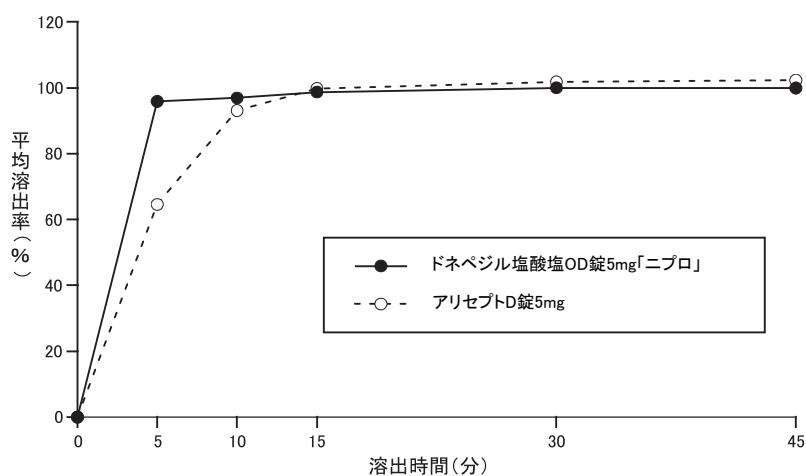
溶出挙動における類似性

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」

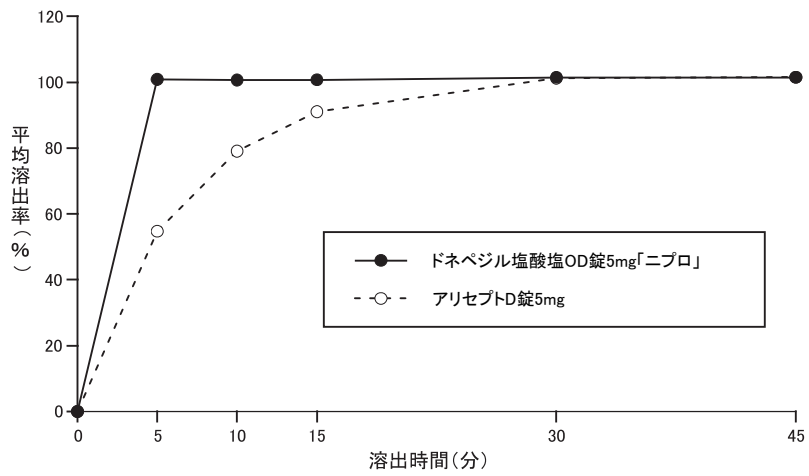
次の5条件について溶出試験を実施した結果、水以外の各試験液ではそれぞれが判定基準に適合し、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動に類似性が認められたが、水では類似性は認められなかった。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

検体	試験製剤：ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」 (Lot No. DPD5-I1) 標準製剤：アリセプト D錠 5mg (OD錠)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) / 回転数	①pH1.2 (900mL) / 50rpm ②pH3.0 (900mL) / 50rpm ③pH6.8 (900mL) / 50rpm ④水 (900mL) / 50rpm ⑤pH3.0 (900mL) / 100rpm
判定結果	平均溶出率 ①②③⑤：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出した。 ④：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は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2関数の値は16.0であり46以上でなかった。

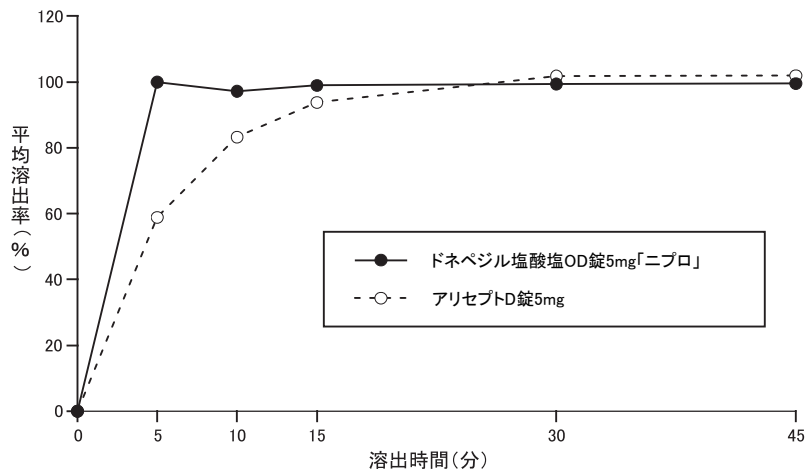
①試験液：pH1.2 (900mL) 回転数：50rpm



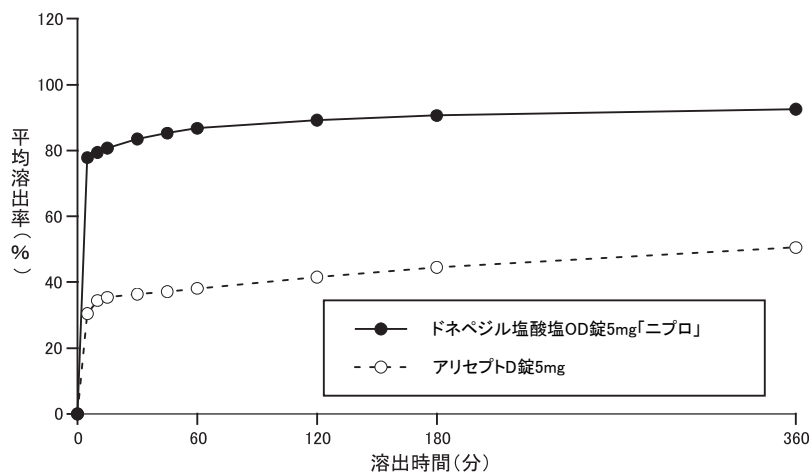
②試験液：pH3.0（900mL）回転数 50rpm



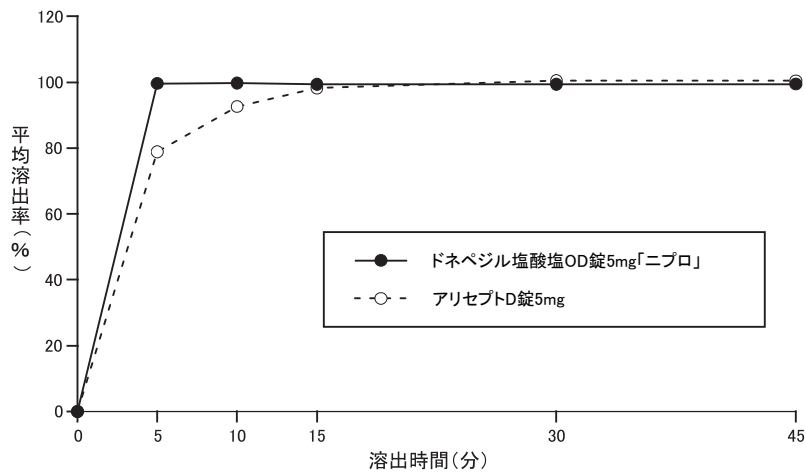
③試験液：pH6.8（900mL）回転数：50rpm



④試験液：水（900mL）回転数：50rpm



⑤試験液：pH3.0（900mL）回転数：100rpm

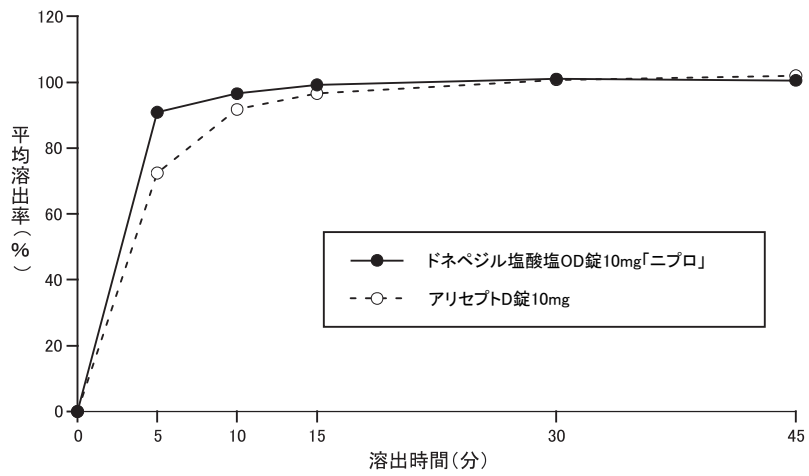


ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」

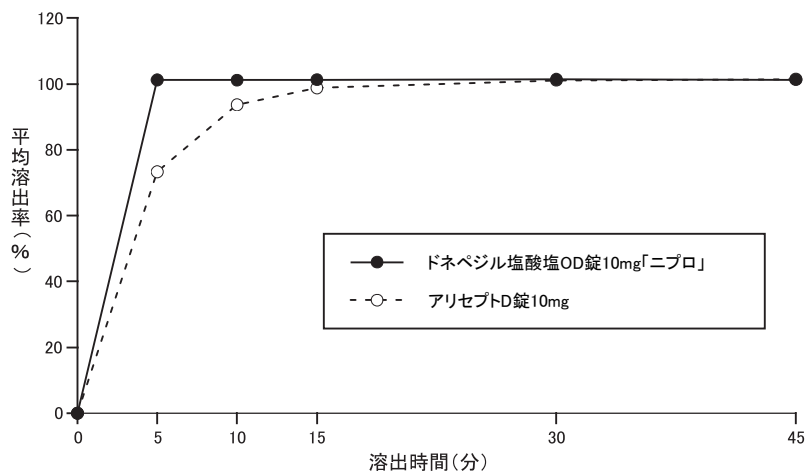
次の5条件について溶出試験を実施した結果、水以外の各試験液ではそれぞれが判定基準に適合し、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動に類似性が認められたが、水では類似性が認められなかった（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる）。

検体	試験製剤：ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」 (Lot No. DPD10-I1) 標準製剤：アリセプト D 錠 10mg (OD 錠)
試験法	パドル法
試験液（試験液量） ／回転数	①pH1.2（900mL）／50rpm ②pH3.0（900mL）／50rpm ③pH6.8（900mL）／50rpm ④水（900mL）／50rpm ⑤pH3.0（900mL）／100rpm
判定結果	平均溶出率 ①②③⑤：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出した。 ④：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%の範囲になかった。また、f2関数の値は18.9であり53以上でなかった。

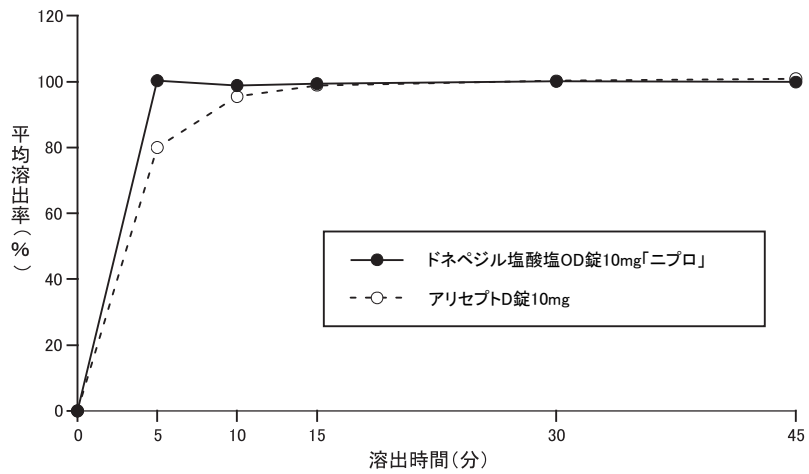
①試験液：pH1.2（900mL）回転数：50rpm



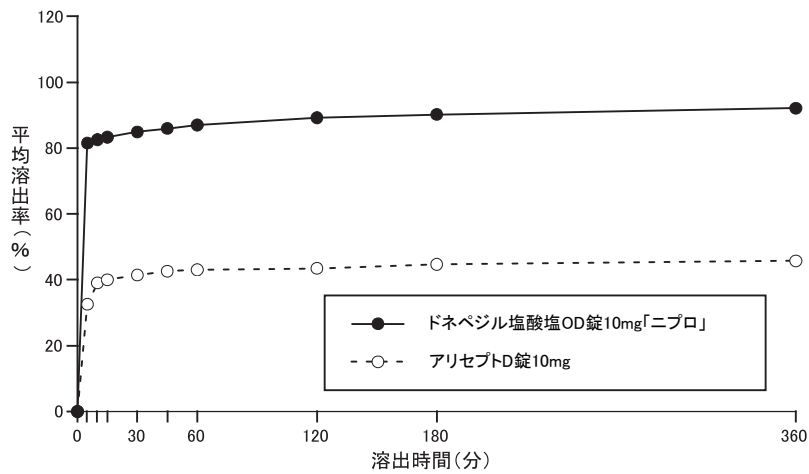
②試験液：pH3.0（900mL）回転数 50rpm



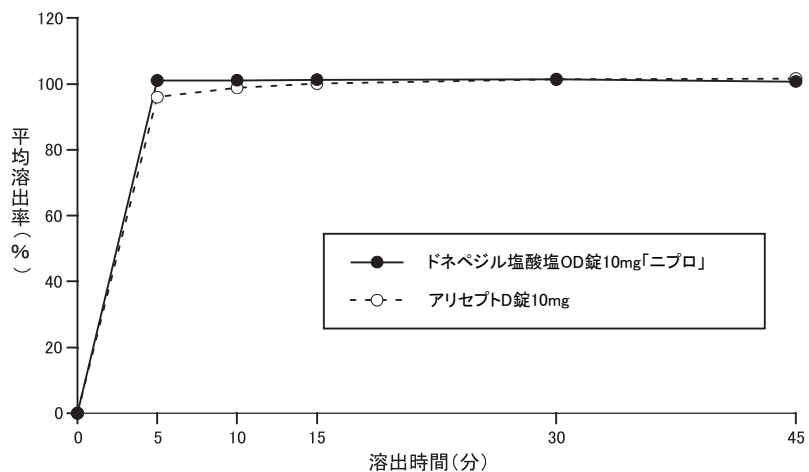
③試験液：pH6.8（900mL）回転数：50rpm



④試験液：水（900mL）回転数：50rpm



⑤試験液：pH3.0（900mL）回転数：100rpm



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

22. 包装

〈ドネベジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」〉

28 錠 [14 錠 (PTP) × 2、乾燥剤入り]

140 錠 [14 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈ドネベジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」〉

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 「ニプロ」〉

28 錠 [14 錠 (PTP) ×2、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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：PTP (ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔) + 乾燥剤 + アルミニウム袋
(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム) + 紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ (乾燥剤付) + 紙箱

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

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・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

6. 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。

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・用量に関連する注意

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

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

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症〉

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	1	19	40	36	15	4	0	1	
5mg	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	116	
	区分%	(17)		(34)	(31)	(17)					
	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^{6)、7)}。

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	0	7	35	20	19	9	0	0	
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^{8)、9)}。

最終時^{※1} の SIB

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

（プラス値は改善を示す。）

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

※2：[最終の値] - [0 週の値]

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

〈レビー小体型認知症〉

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	例数	例数	例数	例数	例数	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^{10)、11)}。[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¹²⁾。[5.6 参照]

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

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、ドネペジル塩酸塩錠 10mg（3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日又は減量時 5mg/日を 6 週間投与）又はプラセボを 12 週間投与する治療期（二重盲検プラセボ対照）と、治療期を完了した被験者にドネペジル塩酸塩錠 10mg（治療期ドネペジル塩酸塩群では 10mg/日又は減量時 5mg/日、治療期プラセボ群では 3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、その後は 10mg/日又は減量時 5mg/日）を 48 週間投与する継続投与期（非盲検非対照）からなる製造販売後臨床試験を実施した。治療期では 160 例にドネペジル塩酸塩又はプラセボが投与され、主要評価項目である治療期における最終評価時の全般臨床症状（CIBIC plus 総合評価）の分布において、プラセボ群とドネペジル塩酸塩群との間に有意差は認められなかった（ $p=0.408$ 、2 標本 Wilcoxon 検定、最終解析の有意水準は両側 0.046）。

最終評価時の CIBIC plus

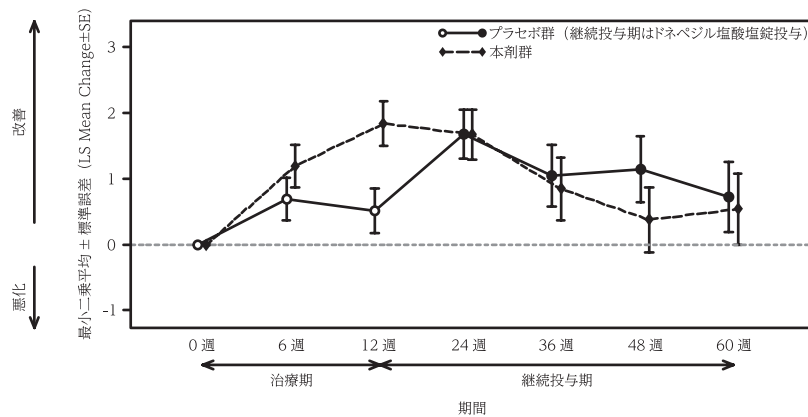
投与群		判定	著明	改善	軽度	不変	軽度	悪化	著明	合計
			改善		改善		悪化	悪化	悪化	
ドネペジル 塩酸塩	例数		1	10	22	17	19	5	0	74
	%		(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	
プラセボ	例数		0	6	18	32	14	5	1	76
	%		(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	

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	軽度	不変	軽度	悪化	著明	合計
			改善		改善		悪化	悪化	悪化	
幻視 あり	ドネペジル 塩酸塩錠	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 塩酸塩錠	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本剤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]

(7) その他

該当資料なし

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

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

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¹²⁾⁻¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 IC₅₀ 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 IC₅₀ 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¹³⁾。

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^{14)、15)}。

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¹⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に依存して高くなった。5mg 又は 10mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した¹⁷⁾。

健康成人男子に 5mg 又は 10mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (錠剤)

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97±2.08	3.00±1.10	591.72±155.87	89.3±36.0	0.141±0.040
10mg	28.09±9.81	2.42±1.24	1098.40±304.63	75.7±17.3	0.153±0.043

CL/F: 総クリアランス

(Mean±S.D., n = 6)

16.1.2 反復投与

健康成人男子を対象に、錠剤 5mg 又は 8mg^{注)} を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。反復投与後の血漿中濃度は投与後約 2 週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた¹⁸⁾。

注) 承認用法・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。

生物学的同等性試験¹⁹⁾

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」について、その処方を「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」(薬食審査発第 1124004 号:平成 18 年 11 月 24 日)「第 3 章 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品 (アリセプト D 錠) との同等性が確認されているドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章 2. 要求さ

れる試験 B 水準」に従い、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正、薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

〈水なし投与試験〉

試験製剤 (Lot No. DPD5-11) とアリセプト D 錠 5mg (標準製剤) をそれぞれ 1 錠 (ドネペジル塩酸塩 5mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：28 日間) により健康成人男子 (10 及び 9 名/群、計 19 名) に 10 時間以上の絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに 1 分以内に単回経口投与して、血漿中ドネペジル塩酸塩 (未変化体) 濃度を測定した。

得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の C_{max} 及び AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log (0.976) \sim \log (1.058)$ 及び $\log (0.988) \sim \log (1.044)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log (0.80) \sim \log (1.25)$ の範囲内であった。

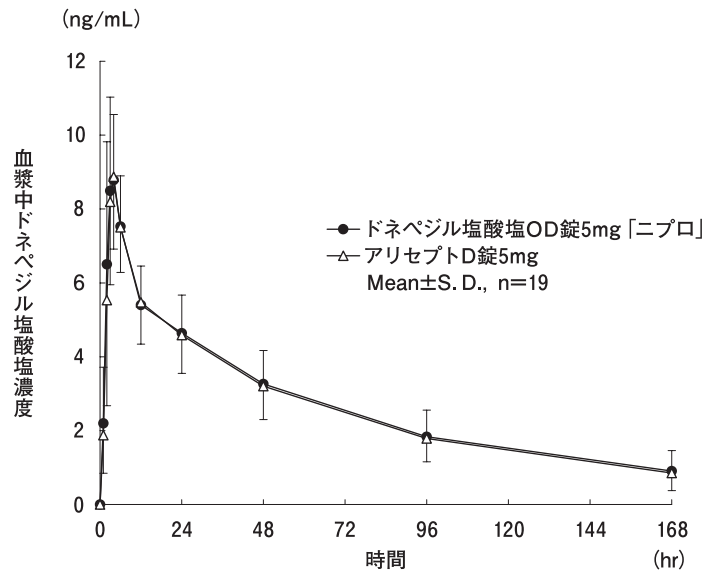
以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」の薬物動態パラメータ〉

(水なし投与)

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」	アリセプト D 錠 5mg (OD 錠、5mg)
C_{max} (ng/mL)	9.218 ± 1.937	9.066 ± 2.014
AUC_{0-168} (ng · hr/mL)	452.8 ± 126.9	443.9 ± 116.2
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	552.4 ± 190.3	530.5 ± 158.9
T_{max} (hr)	3.74 ± 1.19	3.89 ± 0.99
MRT (hr)	52.73 ± 7.25	52.47 ± 7.72
kel (hr ⁻¹)	0.011516 ± 0.003861	0.012168 ± 0.004272
$t_{1/2}$ (hr)	65.14 ± 16.46	61.97 ± 15.60

(Mean ± S. D., n=19)



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。

〈水あり投与試験〉

試験製剤 (Lot No. DPD5-I1) とアリセプト D 錠 5mg (標準製剤) をそれぞれ 1 錠 (ドネペジル塩酸塩 5mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間: 28 日間) により健康成人男子 (10 及び 9 名/群、計 19 名) に 10 時間以上の絶食後、150mL の水とともに単回経口投与して、血漿中ドネペジル塩酸塩 (未変化体) 濃度を測定した。

得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の C_{max} 及び AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.932) \sim \log(1.021)$ 及び $\log(0.949) \sim \log(1.014)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

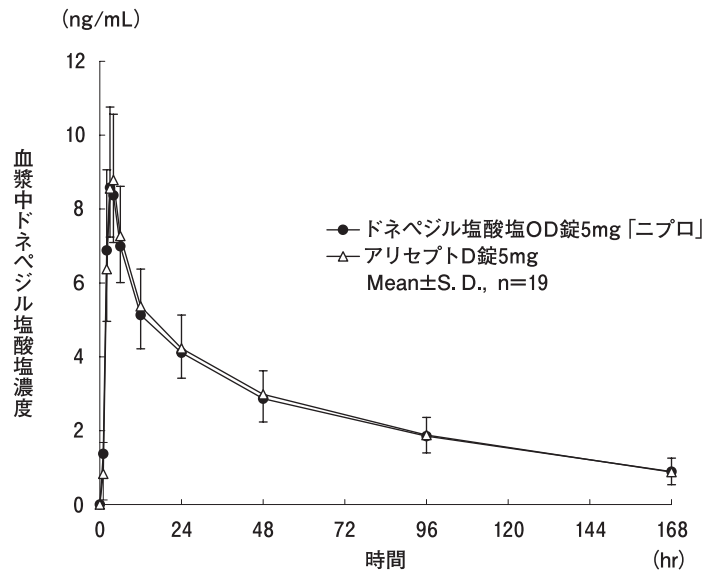
〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ニプロ」の薬物動態パラメータ〉

(水あり投与)

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ニプロ」	アリセプト D 錠 5mg (OD 錠、5mg)
C_{max} (ng/mL)	8.829 ± 1.186	9.118 ± 1.758
AUC_{0-168} (ng · hr/mL)	423.9 ± 83.3	434.5 ± 90.1
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	523.6 ± 123.9	529.4 ± 134.9
T_{max} (hr)	3.11 ± 0.66	3.68 ± 0.82
MRT (hr)	55.14 ± 4.38	54.68 ± 5.62
kel (hr ⁻¹)	0.009929 ± 0.001871	0.010595 ± 0.002303

	ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「ニプロ」	アリセプトD錠5mg (OD錠、5mg)
$t_{1/2}$ (hr)	72.12±13.37	68.49±15.45

(Mean±S. D., n=19)



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。

ドネペジル塩酸塩 OD錠10mg「ニプロ」

ドネペジル塩酸塩 OD錠10mg「ニプロ」(試験製剤) について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第487号：平成9年12月22日、医薬審発第786号：平成13年5月31日一部改正、薬食審査発第1124004号：平成18年11月24日一部改正) に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

〈水なし投与試験〉

試験製剤 (Lot No. DPD10-I1) とアリセプトD錠10mg (標準製剤) をそれぞれ1錠 (ドネペジル塩酸塩10mg含有)、2剤2期クロスオーバー法 (休薬期間：28日間) により健康成人男子 (10名/群、計20名) に10時間以上の絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに1分以内に単回経口投与して血漿中ドネペジル塩酸塩 (未変化体) 濃度を測定した。

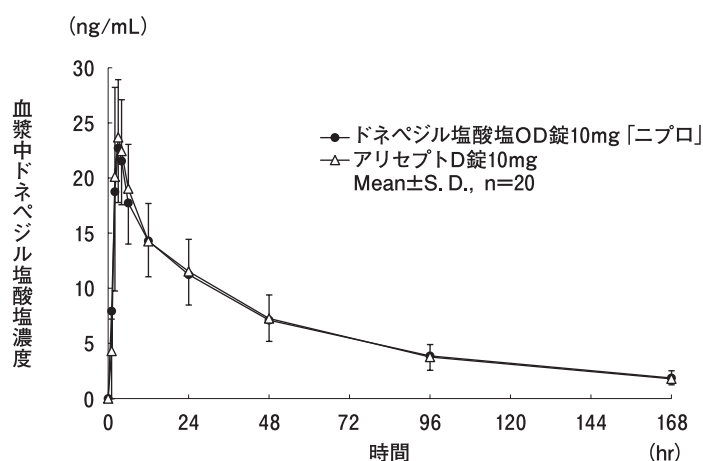
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の C_{max} 及び AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.925) \sim \log(1.024)$ 及び $\log(0.965) \sim \log(1.021)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

〈ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」 の薬物動態パラメータ〉
 (水なし投与)

	ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」	アリセプト D錠 10mg (OD錠、10mg)
C_{max} (ng/mL)	24.699±5.465	25.324±5.166
AUC_{0-168} (ng・hr/mL)	1038.8±264.8	1046.1±271.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	1209.2±317.3	1198.8±339.7
T_{max} (hr)	2.70±0.80	2.85±0.75
MRT (hr)	50.51±3.36	49.53±3.86
kel (hr ⁻¹)	0.011381±0.001529	0.012450±0.001683
$t_{1/2}$ (hr)	61.95±8.31	56.65±7.72

(Mean±S. D., 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。

〈水あり投与試験〉

試験製剤 (Lot No. DPD10-I1) とアリセプト D錠 10mg (標準製剤) をそれぞれ 1錠 (ドネペジル塩酸塩 10mg 含有)、2錠 2期クロスオーバー法 (休薬期間: 28日間) により健康成人男子 (10名/群、計 20名) に 10時間以上の絶食後、150mL の水とともに単回経口投与して血漿中ドネペジル塩酸塩 (未変化体) 濃度を測定した。

得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の C_{max} 及び AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.880) \sim \log(0.979)$ 及び $\log(0.897) \sim \log(0.935)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

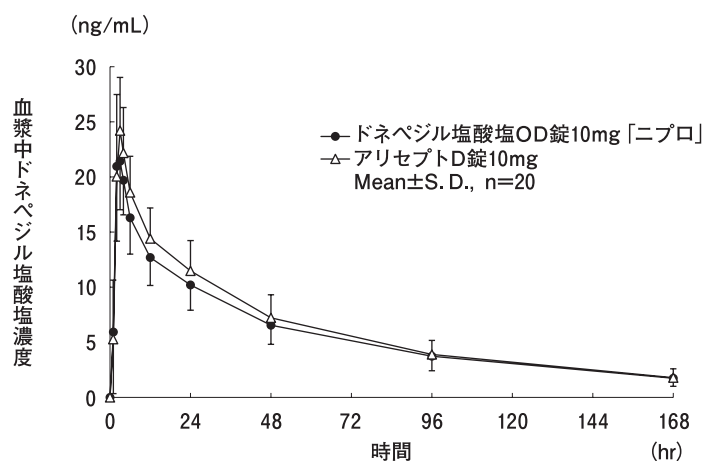
以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

〈ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」 の薬物動態パラメータ〉

(水あり投与)

	ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」	アリセプト D錠 10mg (OD錠、10mg)
C_{max} (ng/mL)	23.361±5.098	25.111±4.930
AUC_{0-168} (ng・hr/mL)	970.2±239.3	1059.1±260.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	1137.8±319.4	1229.6±349.3
T_{max} (hr)	2.80±0.77	3.05±0.60
MRT (hr)	51.10±4.95	49.96±4.33
kel (hr ⁻¹)	0.011388±0.001854	0.012036±0.002219
$t_{1/2}$ (hr)	62.43±10.26	59.80±13.11

(Mean±S. D., 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

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^{注)} で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった²⁰⁾。

注) 承認用法・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. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」 : 水なし	0.011516±0.003861hr ⁻¹
水あり	0.009929±0.001871hr ⁻¹
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」 : 水なし	0.011381±0.001529hr ⁻¹
水あり	0.011388±0.001854hr ⁻¹

(4) クリアランス

「VII. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

該当資料なし

(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－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

「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

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^{21)、22)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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²³⁾。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

「VII. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人男子を対象に錠 2mg^{注)}を単回経口投与したとき、投与後 7 日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の 9.4%であり、代謝物を含めると 29.6%であった。また、10mg の単回経口投与後、11 日目までに排泄された未変化体は尿中で 10.6%、糞中で 1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は 35.9%であり、糞中排泄率は 8.4%であった²⁴⁾。

注) 承認用法・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

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²⁵⁾ (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 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²⁶⁾ (外国人データ)。

16.6.3 高齢者

高齢者を対象に錠2mg^{注)}を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が1.5倍有意に延長したが、 C_{max} 、 t_{max} 及びAUCに有意な差は認められなかった²⁷⁾。

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

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 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 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。

(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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。
プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン	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。
キニジン硫酸塩水和物等	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 (CYP2D6) 阻害作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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はある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

8. 副作用

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 急性膀胱炎（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、便秘	
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、縮瞳

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

14.2 薬剤服用時の注意

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

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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

〈参考〉

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分：日本薬局方 ドネペジル塩酸塩	毒薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 開封後は湿気を避けて保存すること。

〈OD錠 10mg〉

20.2 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。

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：ドネペジル塩酸塩 OD錠「ニプロ」～服用にあたって注意いただくこと～

ドネペジル塩酸塩 OD錠「ニプロ」を服用される患者さんのご家族へ
ドネペジル塩酸塩「ニプロ」を服用される患者さんご家族の方へ
(服薬チェックシール)

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アリセプト D錠 3mg・D錠 5mg・D錠 10mg (エーザイ)

同 効 薬：アルツハイマー型認知症治療剤

(ガランタミン臭化水素酸塩*、リバスチグミン*)

*：国内で承認されている効能・効果は「軽度及び中等度の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」である。

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「ニプロ」	2022年8月4日 (販売名変更に伴う再承認)	30400AMX00304000
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」		30400AMX00305000
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」		30400AMX00303000
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「タナベ」 (旧販売名)	2011年7月15日	22300AMX01041000
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「タナベ」 (旧販売名)		22300AMX01042000
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「タナベ」 (旧販売名)	2013年8月15日	22500AMX01466000

薬価基準収載年月日：2023年6月16日（販売名変更に伴う再収載）

旧販売名：ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg・5mg 「タナベ」：2011年11月28日

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「タナベ」：2013年12月13日

販売開始年月日：ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg・5mg 「ニプロ」：2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」：2013年12月13日

[注1]2017年10月に田辺製薬販売株式会社（現 ニプロESファーマ株式会社）が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継

[注2]2025年4月にニプロ株式会社がニプロESファーマ株式会社より製造販売承認を承継

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

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2013年6月26日

〈効能又は効果〉「軽度及び中等度の」の記載を削除する。

〈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。」を追記する。

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2019年3月27日

〈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」を追記する。

〈用法及び用量〉「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」

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

○「用法及び用量」の追加

一部変更承認年月日：2023年5月17日

〈用法及び用量〉〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉において以下を追記する。

「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。」

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 (統一名レセプト コード)
ドネペジル塩酸 塩OD錠3mg 「ニプロ」	1190012F3347	1190012F3347	120950102	622095002
ドネペジル塩酸 塩OD錠5mg 「ニプロ」	1190012F4343	1190012F4343	120951802	622095102
ドネペジル塩酸 塩OD錠10mg 「ニプロ」	1190012F6311	1190012F6311	122738302	622273802

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021（じほう） 470（2021）
- 2) 第十八改正 日本薬局方 解説書（廣川書店） C-3552（2021）
- 3) 安定性に関わる資料（社内資料）
- 4) 無包装状態での安定性に関わる資料（社内資料）
- 5) 溶出挙動に関わる資料（社内資料）
- 6) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000;11（6）: 299-313
- 7) 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））
- 8) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008;25（5）: 399-407
- 9) 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）
- 10) 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、CTD 2.7.6.1）
- 11) Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012;72（1）: 41-52
- 12) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015;7（4）: 1-10
- 13) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26（S）: S1277-S1282
- 14) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998;26（S）: S1283-S1294
- 15) 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998;26（S）: S1303-S1311
- 16) 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998;26（S）: S1313-S1320
- 17) 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））
- 18) 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））
- 19) 生物学的同等性に関わる資料（社内資料）
- 20) 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））
- 21) 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））
- 22) 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））
- 23) 松井賢司ら：薬物動態 2000 ; 15（2）: 101-111
- 24) 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））
- 25) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46.（S.1）: 56-60
- 26) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998;46.（S.1）: 51-55
- 27) 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））
- 28) 粉碎品の安定性に関わる資料（社内資料）
- 29) 簡易懸濁法による崩壊懸濁試験及び経管通過試験（社内資料）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

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）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」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。

9.5 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 ^{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。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3*

* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

<<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2025年3月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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.

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²⁸⁾

1. 保存形態: 褐色ガラス瓶 (開栓)
2. 保存条件: 25°C/75%RH
3. 保存期間: 1 ヶ月
4. 試験結果: 下表

〈ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「ニプロ」 (Lot No. : H340AE39) /粉砕品〉

試験項目	規格	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月
性状	—	黄色の粉末	黄色の粉末	黄色の粉末
含量	95.0-105.0%	100.8%*	101.9%*	100.6%*

* 吸湿量補正後の繰り返し3回の平均値

〈ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「ニプロ」 (Lot No. : H341AE36) /粉砕品〉

試験項目	規格	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月
性状	—	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量	95.0-105.0%	98.6%*	100.6%*	100.5%*

* 吸湿量補正後の繰り返し3回の平均値

〈ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「ニプロ」 (Lot No. : TG342CE91) /粉砕品〉

試験項目	規格	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月
性状	—	淡赤色の粉末	淡赤色の粉末	淡赤色の粉末
含量	95.0-105.0%	99.4%*	99.5%*	99.1%*

* 吸湿量補正後の繰り返し3回の平均値

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性²⁹⁾

簡易懸濁法試験

1) 簡易懸濁試験の操作法

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に試験製剤を入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃ の湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置する。
- ② 5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。
- ③ 中止した製品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊〔シート（薬包紙又は分包紙）の上から錠剤を乳棒で数回叩く〕、カプセル剤は開封をしてから、同様の操作を行い、懸濁状況を観察する。
- ④ 得られた懸濁液を経管栄養チューブ（サイズ 8Fr.）の注入端より、約 2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察する。
- ⑤ 注入後に適量の水でフラッシングするとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

製品名 (被験製剤)	性状	簡易懸濁法					
		適否	最小通過 経管サイズ	水 (約 55℃)		破壊⇒水	
				5 分	10 分	5 分	10 分
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「ニプロ」	口腔内 崩壊錠	適 1	8Fr.	○	NE	NE	NE
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「ニプロ」	口腔内 崩壊錠	適 1	8Fr.	○	NE	NE	NE
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「ニプロ」	口腔内 崩壊錠	適 1	8Fr.	○	NE	NE	NE

○：崩壊・懸濁

×：崩壊・懸濁せず

NE：実施せず (Not Examined)

ND：データ無し (No Data)

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr チューブを通過した

適 2：錠剤のコーティングを破壊/カプセルを開封すれば 10 分以内に崩壊・懸濁し、
8Fr チューブを通過した

不適：簡易懸濁法に適さない

2. その他の関連資料

患者向け資料

○ドネペジル塩酸塩 OD錠「ニプロ」
～服用にあたって注意いただくこと～

ドネペジル塩酸塩OD錠「ニプロ」
～服用にあたって注意いただくこと～

OD錠は、口の中で崩れます。少しの水で飲み込んでください。

OD錠   

3mg 5mg 10mg

- 1日1回お飲みください。
- お薬の量は主治医の指示に従ってください。
1日3mg(黄色の錠剤)から開始し、1～2週間後に
1日5mg(白色の錠剤)になります。
(お薬の量を少しから始めるのは、お薬に体を徐々に慣れさせていくためです。)
その後、症状の進行に合わせて1日10mg(ピンク色の錠剤)
になります。
- 飲み忘れても2日分を一度に飲まないでください。
- お薬の服用を、ご自身やご家族の判断で中止しないでください。
- お薬はシートから取り出してお飲みください。
- 1回分ずつお薬がまとめられている場合があります。

服薬チェックシート
薬の飲み忘れがないかをチェックするためのものです。服用後、1枚ずつカレンダーに貼ってお使いください。
※チェックシートをご希望の場合は、医療機関へお問い合わせください。



ニプロESファーマ株式会社

○ドネペジル塩酸塩 OD錠「ニプロ」を
服用される患者さんのご家族へ

ドネペジル塩酸塩OD錠「ニプロ」を
服用される患者さんのご家族へ

【監修】医療情報研究所／株式会社エス・アイ・シー
公薬前薬局(東京都)薬剤師 堀 美智子 先生



ニプロESファーマ株式会社

○ドネペジル塩酸塩「ニプロ」を服用さ
れる患者さんとご家族の方へ
(服薬チェックシート)

●ドネペジル塩酸塩「ニプロ」・「NP」を服用される
患者さんとご家族の方へ

飲み忘れ防止のために

服薬チェックシートは、患者さんがドネペジル塩酸塩
を服用するにあたり、飲み忘れがないかをチェックす
るためのものです。お薬の服用は1日1回です。
服用後、シートを1枚カレンダーに貼ってください。

服薬チェックシート 14日分





NIPRO

2024年1月作成【薬0312267212】

医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>