

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 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

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー **3mg** 「NP」

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー **5mg** 「NP」

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー **10mg** 「NP」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE ORAL JELLY

剤形	内服ゼリー剤
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	ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg 「NP」 1包中 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩 3mg ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg 「NP」 1包中 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩 5mg ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg 「NP」 1包中 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩 10mg
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	ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg 「NP」、同 5mg 「NP」 製造販売承認年月日：2012年 2月 15日 薬価基準収載年月日：2012年 6月 22日 発売年月日：2012年 6月 22日 ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg 「NP」 製造販売承認年月日：2013年 8月 15日 薬価基準収載年月日：2013年 12月 13日 発売年月日：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：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 I F は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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（<https://www.info.pmda.go.jp/>）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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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・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I F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I F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。

【I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI F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，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F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，「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F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，I F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，I F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，I F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留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F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。I F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，I F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)

目 次

I. 概要に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	18
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 構造式又は示性式	3	3. 吸収	22
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	22
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	23
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	6. 排泄	23
7. CAS 登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	23
III. 有効成分に関する項目		8. 透析等による除去率	23
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	24
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
4. 有効成分の定量法	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
IV. 製剤に関する項目		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形	5	5. 重要な基本的注意とその理由	24
2. 製剤の組成	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	7. 相互作用	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	29
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	29
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	29
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	30
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	30
11. 力価	15	15. その他の注意	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	15	16. その他	31
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	15	IX. 非臨床試験に関する項目	
14. その他	15	1. 薬理試験	32
V. 治療に関する項目		2. 毒性試験	32
1. 効能又は効果	16		
2. 用法及び用量	16		
3. 臨床成績	17		

X. 管理的事項に関する項目		
1. 規制区分	33	
2. 有効期間又は使用期限	33	
3. 貯法・保存条件	33	
4. 薬剤取扱い上の注意点	33	
5. 承認条件等	33	
6. 包装	33	
7. 容器の材質	33	
8. 同一成分・同効薬	34	
9. 国際誕生年月日	34	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34	
11. 薬価基準収載年月日	34	
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	34	
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	35	
		14. 再審査期間
		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
		16. 各種コード
		17. 保険給付上の注意
		XI. 文献
		1. 引用文献
		2. その他の参考文献
		XII. 参考資料
		1. 主な外国での発売状況
		2. 海外における臨床支援情報
		XIII. 備考
		その他の関連資料

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ルツハイマー型認知症治療薬であり、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。本邦では 1999 年に上市され、ゼリー剤は 2009 年に上市されている。

1 包中にドネペジル塩酸塩を 3mg 及び 5mg 含有するドネペジル塩酸塩内服ゼリー 3mg 「NP」及び同内服ゼリー 5mg 「NP」は、ニプロファーマ株式会社が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年 2 月に承認を取得、2012 年 6 月に販売を開始した。2013 年 6 月には、高度アルツハイマー型認知症患者に対する効能又は効果、用法及び用量が追加された。その後、2013 年 12 月に、製造販売承認をニプロ株式会社が承継した。

また、1 包中にドネペジル塩酸塩を 10mg 含有するドネペジル塩酸塩内服ゼリー 10mg 「NP」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月に承認を取得、2013 年 12 月に販売を開始した。

2019 年 3 月には、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加承認され、2023 年 5 月には「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する用法及び用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤はアセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害し、脳内アセチルコリン量を増加させる。
- 臨床的には、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に有用性が認められている。
- 服用に水を必要としないため、水分誤嚥のある嚥下障害の患者に対して服薬介護が簡便であり、エアープッシュ包装とすることによりエア一部分を軽く押すだけでゼリーがスムーズに出て瞬時に服用可能である。
- 塩化ナトリウムで甘みの増強と苦みのマスキングをし、アセスルファミカリウムで甘味を添加することにより有効成分（原薬）特有の苦みを軽減した。更にうめ風味とすることにより服用しやすくしている。
- スティック型包装であるため、かさばらず携帯に便利である。
- 重大な副作用としては、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。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

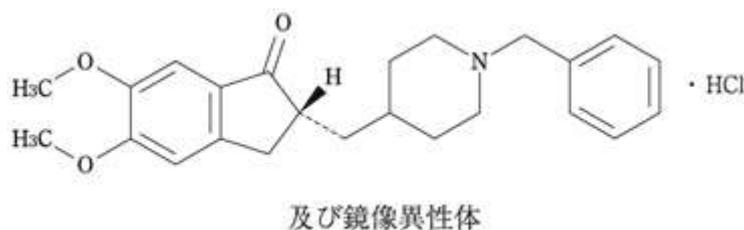
1. 販売名

- (1) 和 名 : ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」
- (2) 洋 名 : Donepezil Hydrochloride Oral Jelly
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるドネペジル塩酸塩に剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

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)
- (3) ステム : 不明

3. 構造式又は示性式



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)

(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

塩酸ドネペジル

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。

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

該当資料なし

(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

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 $E_{1\%}$ 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」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法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。

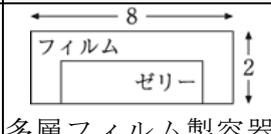
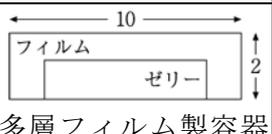
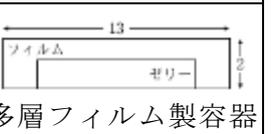
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：内服ゼリー剤

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名	ドネペジル塩酸塩 内服ゼリー3mg 「NP」	ドネペジル塩酸塩 内服ゼリー5mg 「NP」	ドネペジル塩酸塩 内服ゼリー10mg 「NP」
外形 (cm)	 多層フィルム製容器	 多層フィルム製容器	 多層フィルム製容器
剤型	内服ゼリー剤		
pH	3.1～3.9		
性状	無色～微黄色のゼリー剤		

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：該当しない

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：上記表に記載

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg 「NP」

1 包中 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩 3mg

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg 「NP」

1 包中 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩 5mg

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg 「NP」

1 包中 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩 10mg

(2) 添加物

ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、ペクチン、乳酸カルシウム水和物、エリスリトール、キシリトール、D-マンニトール、リン酸、アセスルファムカリウム、香料、パラオキシ安息香酸プロピル、塩化ナトリウム、グリセリン

(3) その他

該当しない

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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」³⁾

包装形態（容器：多層フィルム製、内包装：アルミニウム袋（脱酸素剤）、外包装：紙ケース）

項目及び規格	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（無色～微黄色のゼリー剤である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH（3.1～3.9）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	100.2～ 101.0	100.7～ 101.2	100.1～ 100.4	100.3～ 100.8

(n=3)

②ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」⁴⁾

包装形態（容器：多層フィルム製、内包装：アルミニウム袋（脱酸素剤）、外包装：紙ケース）

項目及び規格	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（無色～微黄色のゼリー剤である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH（3.1～3.9）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	—	—	適合
含量（95.0～105.0%）	100.2～ 100.6	101.1～ 101.5	100.2～ 101.0	100.1～ 101.5

(n=3)

③ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」⁵⁾

包装形態（容器：多層フィルム製、内包装：アルミニウム袋（脱酸素剤）、外包装：紙ケース）

項目及び規格	開始時	1カ月後	3カ月後	6カ月後
性状（無色～微黄色のゼリー剤である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
pH（3.1～3.9）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	適合	適合	適合
含量（95.0～105.0%）	100.3～ 100.6	101.2～ 101.7	100.4～ 100.6	100.4～ 100.7

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6カ月）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。

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動における類似性

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号及び平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号」）

①ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」⁶⁾

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

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

試験液の種類：回転数50rpmの場合 pH1.2、3.0、6.8及び水

回転数100rpmの場合 pH3.0

判定基準 : すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも1つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が85%以上に達しなければならない。また、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は10分以内でなければならない。本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

(1) 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。

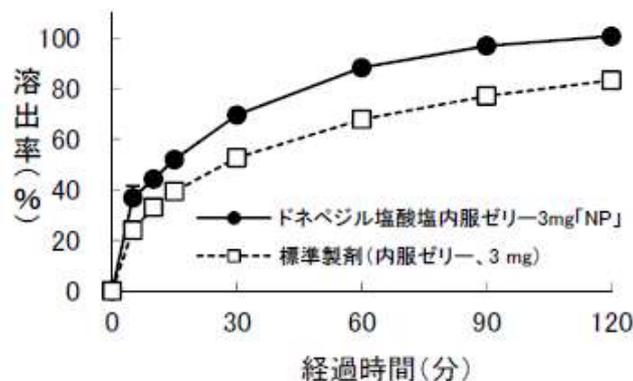
(2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 :

以下のいずれかの基準に適合する。

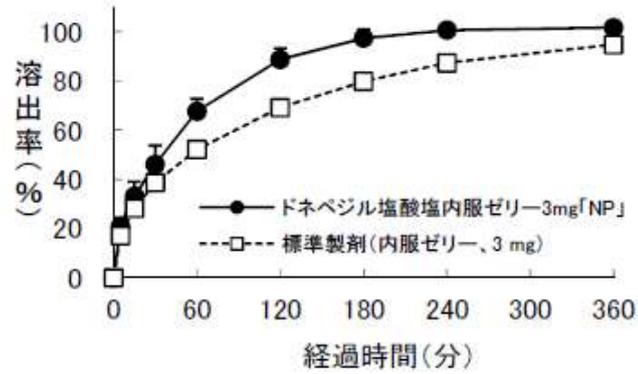
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は42以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が46以上である。

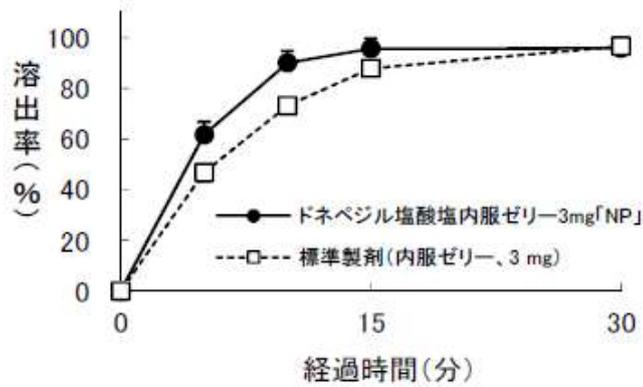
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



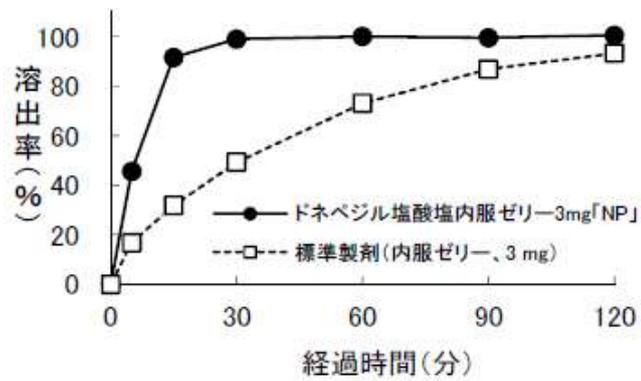
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



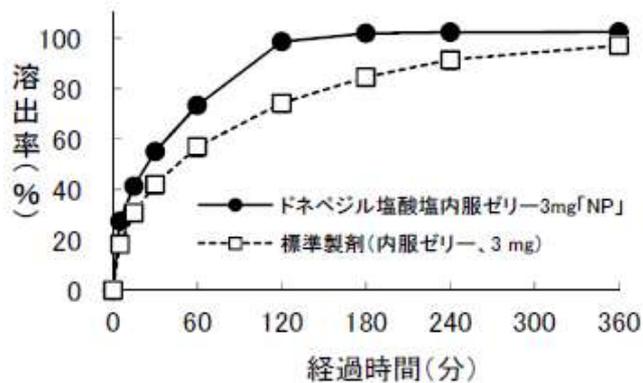
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH3.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってドネペジル塩酸塩内服ゼリー 3mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した。試験液 pH3.0 及び pH6.8 では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液 pH1.2、水及び pH3.0 (100rpm) では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

②ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」⁷⁾

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5°C

試験液の量 : 900mL

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

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、3.0、6.8 及び水

回転数 100rpm の場合 pH3.0

判定基準 : すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも1つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が85%以上に達しなければならない。また、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は10分以内でなければならない。本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

(1) 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。

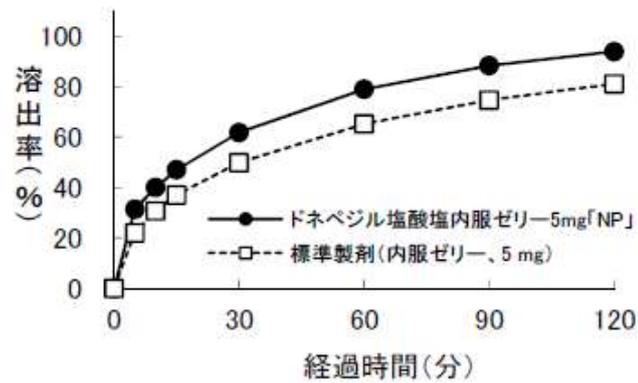
(2) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 :

以下のいずれかの基準に適合する。

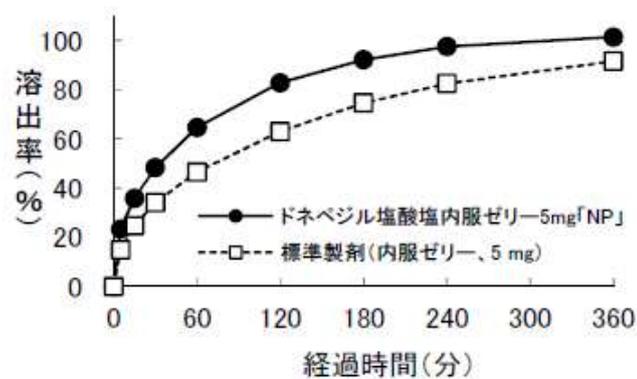
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は42以上である。

- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

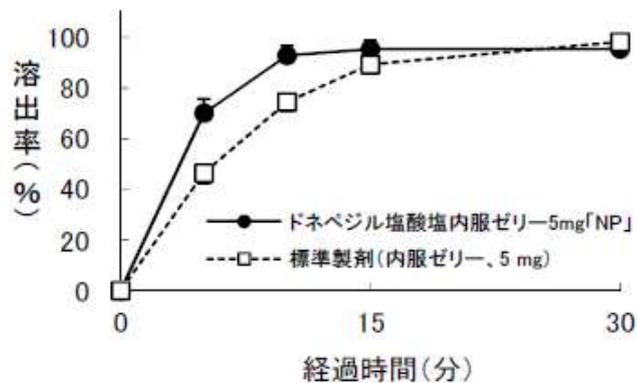
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



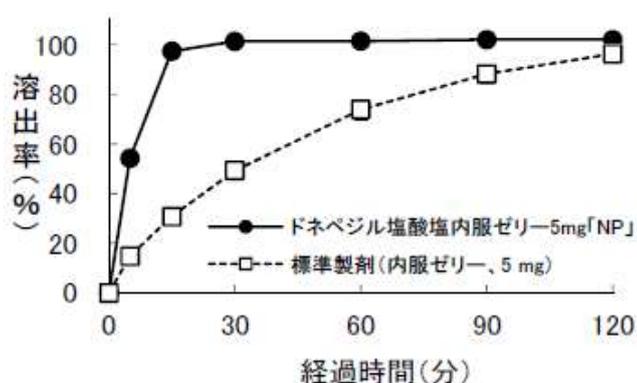
試験液 pH3.0 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



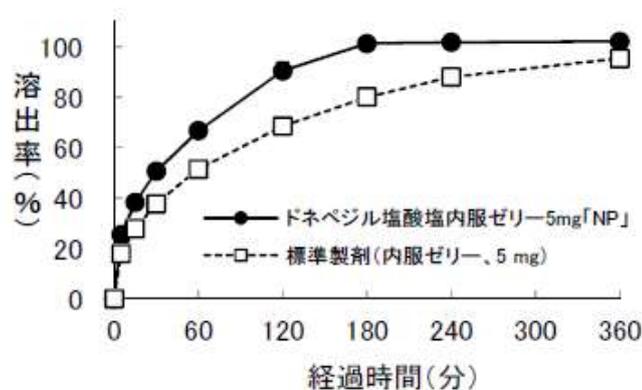
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH3.0(毎分 100 回転)における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した。試験液 pH3.0、pH6.8及び pH3.0(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液 pH1.2及び水では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

③ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」⁸⁾

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

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

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、4.0、6.8及び水

回転数 100rpm の場合 pH4.0

判定基準 : すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。ただし、少なくとも1つの溶出試験条件において規定する試験時間内に標準製剤の平均溶出率が85%以上に達しなければならない。また、標準製剤の溶出にラグ時間があるときには、試験製剤と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は10分以内でなければならない。本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない。

(1) 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。

(2) 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 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が42以上である。

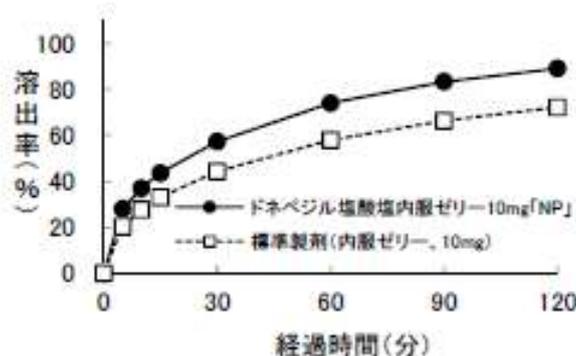
(3) 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合 :

以下のいずれかの基準に適合する。

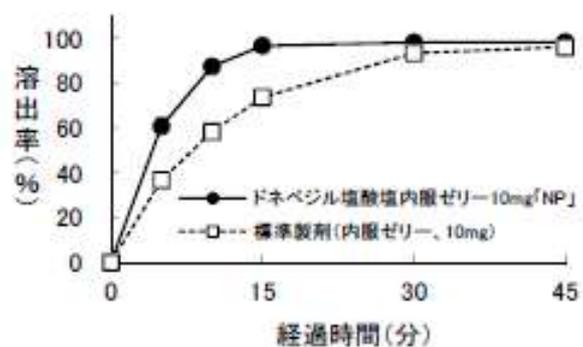
a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は42以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が46以上である。

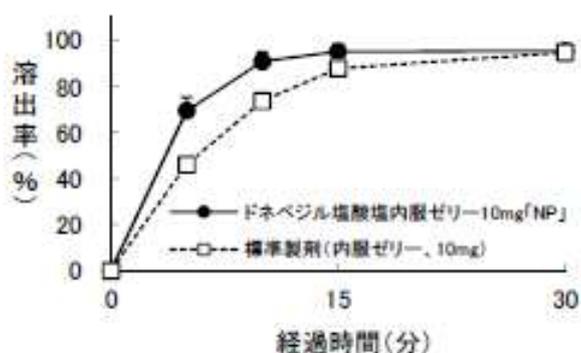
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



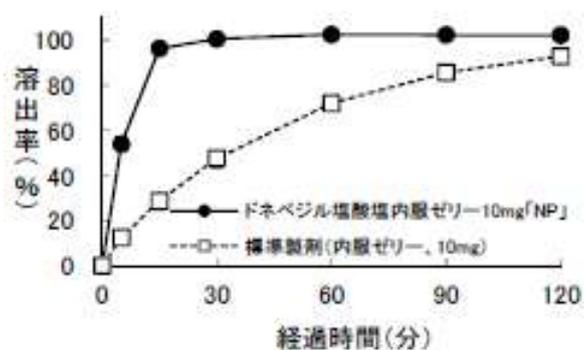
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



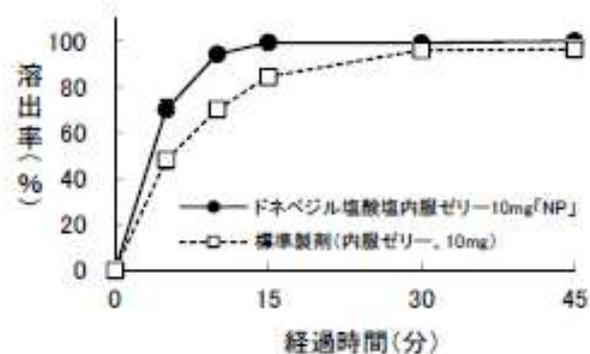
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH4.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってドネペジル塩酸塩内服ゼリー 10mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した。試験液 pH4.0、pH6.8 及び pH4.0(100rpm)では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液 pH1.2 及び水では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

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

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

〈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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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

(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

該当資料なし

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

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。

(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

健康成人男子に、ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」を1包（ドネペジル塩酸塩として3mg、n=20）絶食時に経口投与した時のT_{max}は約3.5時間⁶⁾、ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」を1包（ドネペジル塩酸塩として5mg、n=20）絶食時に経口投与した時のT_{max}は約4.1時間⁷⁾、ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」を1包（ドネペジル塩酸塩として10mg、n=23）絶食時に経口投与した時のT_{max}は約3.0時間⁸⁾であった。

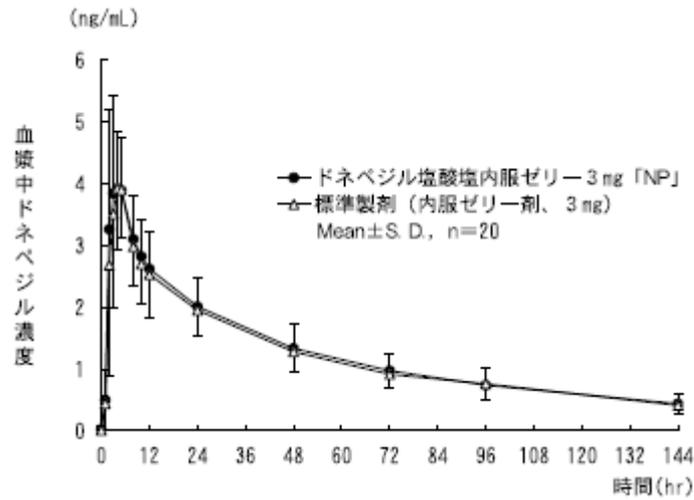
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号及び平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号」、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成9年3月27日 厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号」）

①ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」⁶⁾

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」と標準製剤のそれぞれ1包又は1個（ドネペジル塩酸塩として3mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与してLC/MS/MS法にて血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→144hr}、C_{max}）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。



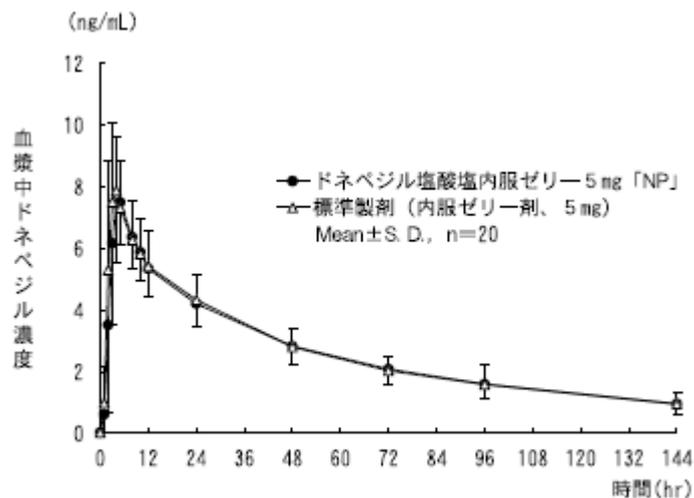
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→144hr} (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg 「NP」	179.3 ± 46.3	4.56 ± 1.25	3.5 ± 1.1	62.4 ± 18.0
標準製剤 (内服ゼリー剤、3mg)	173.8 ± 36.8	4.40 ± 0.97	3.6 ± 1.1	61.6 ± 11.8

(Mean ± S. D., n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

②ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg 「NP」⁷⁾

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg 「NP」と標準製剤のそれぞれ1包又は1個(ドネペジル塩酸塩として5mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→144hr}、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。



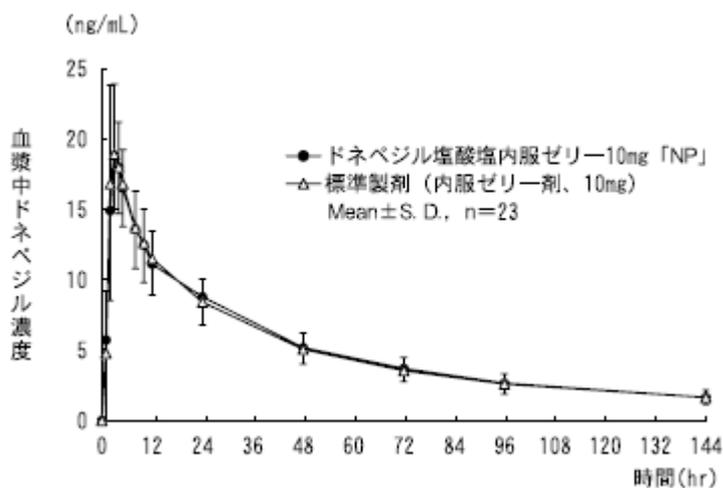
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→144hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」	372.3±67.0	8.12±1.72	4.1±0.9	64.7±14.3
標準製剤 (内服ゼリー剤、5mg)	376.1±81.4	8.43±2.17	3.5±0.9	62.0±12.3

(Mean±S. D., n=20)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

③ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」⁸⁾

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」と標準製剤のそれぞれ1包又は1個(ドネペジル塩酸塩として10mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→144hr}、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。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→144hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」	723.3±139.1	20.7±4.6	3.0±1.0	64.4±11.6
標準製剤 (内服ゼリー剤、10mg)	734.2±147.1	20.5±4.2	3.2±0.9	59.6±11.3

(Mean±S. D., n=23)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	3mg (3mg×1包、 n=20)	5mg (5mg×1包、 n=20)	10mg (10mg×1 包、n=23)
Ke1 (/hr)	0.01203± 0.00382	0.01155± 0.00217	0.01106± 0.00180

(Mean±S. D.)

(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²⁾

89%

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

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。

(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

(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

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。

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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使用上の注意とその理由

「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使用上の注意とその理由

「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

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 ^{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。

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。

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

該当しない

(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。
ブ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 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 急性肺炎 (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)

(3) 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

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項参照。

11. 小児等への投与

「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児」の項参照。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

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. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 7 包入りのアルミ袋を開封後は、1 ヶ月以内に服用するよう指導すること。
- 14.1.2 包装のまま服用しないよう指導すること。
- 14.1.3 開封後は速やかに服用し、残分は廃棄させること。
- 14.1.4 誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないよう指導すること。
- 14.1.5 小児等の手の届かないところに保存するよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

内服用のみに使用させること。

15. その他の注意

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

動物試験（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. その他

20. 取扱い上の注意

- 20.1 高温を避けて保存すること。
- 20.2 アルミ袋の状態での保存すること（アルミ袋内に脱酸素剤を封入している）。
- 20.3 上に重いものをのせないこと。
- 20.4 携帯するときは、折り曲げないように注意すること。
- 20.5 ゼリー表面に水分がみられることがあるが、製剤由来のものである。

Ⅹ. 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：ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注2)}
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注2)}
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注2)}
有効成分：日本薬局方 ドネペジル塩酸塩	毒薬

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（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）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「5. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「14. 適用上の注意」及び「16. その他」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」：14包（7包×2）

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー5mg「NP」：14包（7包×2）

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー10mg「NP」：14包（7包×2）

7. 容器の材質

多層フィルム製容器

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アリセプト錠 3mg、同錠 5mg、同錠 10mg、同 D 錠 3mg、同 D 錠 5mg、同 D 錠 10mg、同内服ゼリー 3mg、同内服ゼリー 5mg、同内服ゼリー 10mg（エーザイ） 他

同効薬：リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩 等

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー 3mg 「NP」 ^{〔注〕}	2012 年 2 月 15 日	22400AMX00358000
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー 5mg 「NP」 ^{〔注〕}		22400AMX00359000
ドネペジル塩酸塩内服ゼリー 10mg 「NP」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01493000

〔注〕2013 年 12 月 2 日に製造販売承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー 3mg 「NP」、同 5mg 「NP」

2012 年 6 月 22 日

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー 10mg 「NP」

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

○高度アルツハイマー型認知症に対する「効能又は効果」、「用法及び用量」の追加
一部変更承認年月日：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。

〈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。

○「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」を追加。

〈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。

○「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

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。」
を追記。

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
ドネペジル塩酸塩内服 ゼリー3mg「NP」	121651601	1190012Q1035	622165101
ドネペジル塩酸塩内服 ゼリー5mg「NP」	121652301	1190012Q2031	622165201
ドネペジル塩酸塩内服 ゼリー10mg「NP」	122942401	1190012Q3038	622294201

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 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 2016（じほう） 459(2016)
- 2) 第十七改正 日本薬局方 解説書(廣川書店) C-3404(2016)
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

「VIII.6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項参照。

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2019年)

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

その他の関連資料

該当資料なし

ニフ.オ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号