

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

<p>アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤 日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠 ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」 ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」 ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」 Donepezil Hydrochloride Tablets 3mg/5mg/10mg 「KUNIHIRO」</p> <p>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「クニヒロ」 ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「クニヒロ」 ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「クニヒロ」 Donepezil Hydrochloride OD Tablets 3mg/5mg/10mg 「KUNIHIRO」</p>

剤形	錠 3mg/5mg/10mg : フィルムコーティング錠 OD 錠 3mg/5mg/10mg : 口腔内崩壊錠		
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)		
規格・含量	錠 3mg/OD 錠 3mg : 1 錠中 ドネペジル塩酸塩(日局)3mg 含有 錠 5mg/OD 錠 5mg : 1 錠中 ドネペジル塩酸塩(日局)5mg 含有 錠 10mg/OD 錠 10mg : 1 錠中 ドネペジル塩酸塩(日局)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 ・発売年月日	錠 3mg/5mg	製造販売承認年月日	: 2012 年 2 月 15 日
		薬価基準収載年月日	: 2017 年 6 月 16 日
		発売年月日	: 2017 年 6 月 16 日
	錠 10mg	製造販売承認年月日	: 2013 年 8 月 15 日
		薬価基準収載年月日	: 2017 年 6 月 16 日
		発売年月日	: 2017 年 6 月 16 日
	OD 錠 3mg/5mg/10mg	製造販売承認年月日	: 2013 年 8 月 15 日
		薬価基準収載年月日	: 2017 年 12 月 8 日
		発売年月日	: 2017 年 12 月 8 日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 : 皇漢堂製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先	TEL:		
問い合わせ窓口	皇漢堂製薬株式会社 学術担当 TEL: 0120-023-706 FAX: 06-6482-7492 受付時間 平日9:00~17:00(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.kokando.co.jp/medical_personnel.html		

本 IF は 2023 年 6 月 (錠 3mg/5mg/10mg) 及び 2023 年 7 月 (OD 錠 3mg/5mg/10mg) 改訂の添付文書 (新様式第 1 版) の記載に基づき作成した。最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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―

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(<http://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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 特定の背景を有する患者	
1. 開発の経緯		11. その他	
2. 製品の治療学的特性		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
3. 製品の製剤学的特性		1. 警告内容とその理由	
4. 適正使用に関して周知すべき特性		2. 禁忌内容とその理由	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
6. RMPの概要		4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
II. 名称に関する項目	2	5. 重要な基本的注意とその理由	
1. 販売名		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
2. 一般名		7. 相互作用	
3. 構造式又は示性式		8. 副作用	
4. 分子式及び分子量		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	
5. 化学名(命名法)又は本質		10. 過量投与	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号		11. 適用上の注意	
III. 有効成分に関する項目	3	12. その他の注意	
1. 物理化学的性質		IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性		1. 薬理試験	
3. 有効成分の確認試験法、定量法		2. 毒性試験	
IV. 製剤に関する項目	4	X. 管理的事項に関する項目	32
1. 剤形		1. 規制区分	
2. 製剤の組成		2. 有効期間	
3. 添付溶解液の組成及び容量		3. 包装状態での貯法	
4. 力価		4. 取扱い上の注意	
5. 混入する可能性のある夾雑物		5. 患者向け資材	
6. 製剤の各種条件下における安定性		6. 同一成分・同効薬	
7. 調製法及び溶解後の安定性		7. 国際誕生年月日	
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)		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	
9. 溶出性		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	
10. 容器・包装		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	
11. 別途提供される資材類		11. 再審査期間	
12. その他		12. 投薬期間制限に関する情報	
V. 治療に関する項目	16	13. 各種コード	
1. 効能又は効果		14. 保険給付上の注意	
2. 効能又は効果に関連する注意		XI. 文献	34
3. 用法及び用量		1. 引用文献	
4. 用法及び用量に関連する注意		2. その他の参考文献	
5. 臨床成績		XII. 参考資料	35
VI. 薬効薬理に関する項目	21	1. 主な外国での発売状況	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群		2. 海外における臨床支援情報	
2. 薬理作用		XIII. 備考	36
VII. 薬物動態に関する項目	22	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	
1. 血中濃度の推移		2. その他の関連資料	
2. 薬物速度論的パラメータ			
3. 母集団(ポピュレーション)解析			
4. 吸収			
5. 分布			
6. 代謝			
7. 排泄			
8. トランスポーターに関する情報			
9. 透析等による除去率			

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を可逆的に阻害するアルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤である。本邦では1999年に上市された。

ドネペジル塩酸塩錠3mg「ZJ」及びドネペジル塩酸塩錠5mg「ZJ」は、ザイダスファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成17年3月31日薬食発第0331015号)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、規格及び試験方法、加速試験及び生物学的同等性試験を実施した。2012年2月にドネペジル塩酸塩を主成分とする後発医薬品として承認され、2012年6月に発売した。

ドネペジル塩酸塩錠10mg「ZJ」は、「医薬品の承認申請について(平成17年3月31日薬食発第0331015号)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、規格及び試験方法、加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、2013年8月に承認を取得した。

その後、2013年10月に一部変更承認され、高度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の効能・効果及び用法・用量が追加された。

2015年3月にザイダスファーマ株式会社から皇漢堂製薬株式会社に製造販売承認が承継され、販売名を変更(「ZJ」→「クニヒロ」)した。

OD錠は、2013年8月15日に承認を取得し、2017年12月に上市された。

2019年5月に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・効果及び用法・用量が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害するアルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤である。
- (2) 血漿中濃度消失半減期が長く、1日1回投与である。
- (3) 重大な副作用として、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、心筋梗塞、心不全、消化性潰瘍、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、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、急性肺炎、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(頻度不明)。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) フィルムコーティング錠及び水なしでも服用可能なOD錠(口腔内崩壊錠)がある。
- (2) 用量によって色分けし、且つ用量を刻字して区別している。

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料、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」
 ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」
 ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」
 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」
 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」
 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」

(2) 洋名

Donepezil Hydrochloride Tablets 3mg 「KUNIHIO」
 Donepezil Hydrochloride Tablets 5mg 「KUNIHIO」
 Donepezil Hydrochloride Tablets 10mg 「KUNIHIO」
 Donepezil Hydrochloride OD Tablets 3mg 「KUNIHIO」
 Donepezil Hydrochloride OD Tablets 5mg 「KUNIHIO」
 Donepezil Hydrochloride OD Tablets 10mg 「KUNIHIO」

(3) 名称の由来

「有効成分の一般的名称」+「剤形」+「含量」+「屋号」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ドネペジル塩酸塩 (JAN)

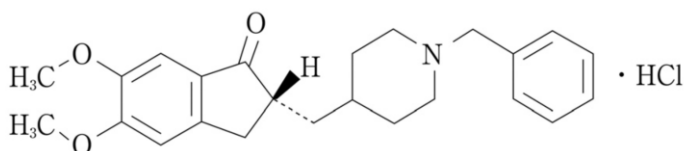
(2) 洋名 (命名法)

Donepezil Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



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)

(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

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

(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

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光性：水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

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

(1) 確認試験法

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩」の確認試験による。

1)紫外可視吸光度測定法

2)赤外吸収スペクトル測定法

3)塩化物の定性反応

(2) 定量法

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ドネペジル塩酸塩錠3mg/錠5mg/錠 10mg「クニヒロ」

:フィルムコーティング錠

ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg/OD錠5mg/OD錠 10mg「クニヒロ」

:素錠(口腔内崩壊錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調・性状	外形		
		直径	厚さ	重量
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」	黄色のフィルムコーティング錠	 7.1mm	 3.7mm	 143mg
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」	白色のフィルムコーティング錠	 7.1mm	 3.7mm	 143mg
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」	赤色のフィルムコーティング錠	 8.7mm	 4.8mm	 286mg
ドネペジル塩酸塩OD錠 3mg「クニヒロ」	黄色の口腔内崩壊錠	 7.0mm	 3.2mm	 140mg
ドネペジル塩酸塩OD錠 5mg「クニヒロ」	白色の口腔内崩壊錠	 7.0mm	 3.2mm	 140mg
ドネペジル塩酸塩OD錠 10mg「クニヒロ」	淡赤色の口腔内崩壊錠	 9.4mm	 3.6mm	 280mg

(3) 識別コード

販売名	識別コード	記載場所
ドネペジル塩酸塩錠3mg「クニヒロ」	KS351	錠剤、PTPシート
ドネペジル塩酸塩錠5mg「クニヒロ」	KS352	錠剤、PTPシート
ドネペジル塩酸塩錠10mg「クニヒロ」	KS357	錠剤、PTPシート
ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「クニヒロ」	KS521	錠剤、PTPシート
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「クニヒロ」	KS522	錠剤、PTPシート
ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「クニヒロ」	KS527	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

3. 組成・性状	
3.1 組成	
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」	
有効成分	日本薬局方ドネペジル塩酸塩 3mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」	
有効成分	日本薬局方ドネペジル塩酸塩 5mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」	
有効成分	日本薬局方ドネペジル塩酸塩 10mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「クニヒロ」	
有効成分	日本薬局方ドネペジル塩酸塩 3mg
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスボビドン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「クニヒロ」	
有効成分	日本薬局方ドネペジル塩酸塩 5mg
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「クニヒロ」	
有効成分	日本薬局方ドネペジル塩酸塩 10mg
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスボビドン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

(1) ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」¹⁾

包装形態：PTP 包装品(ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	101.5～102.5	99.1～102.1

(2) ドネベジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」¹⁾

包装形態：PTP 包装品(ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	102.0~103.3	100.3~101.8

(3) ドネベジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」¹⁾

包装形態：バラ包装品(高密度ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	102.0~103.3	100.3~101.8

(4) ドネベジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」¹⁾

包装形態：PTP 包装品(ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	赤色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	101.4~102.7	98.1~101.0

(5) ドネベジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」¹⁾

包装形態：バラ包装品(高密度ポリエチレンボトル、ポリプロピレンキャップ)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	赤色のフィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	101.4~102.7	100.4~102.4

(6) ドネベジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」²⁾

包装形態：PTP 包装品(ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
崩壊性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	98.2~100.5	99.3~101.3

(7) ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「クニヒロ」²⁾

包装形態：PTP包装品(ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
崩壊性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	98.5～101.4	98.4～100.6

(8) ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「クニヒロ」²⁾

包装形態：PTP包装品(ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6ヵ月
性状	淡赤色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
製剤均一性	規格に適合	同左
崩壊性	規格に適合	同左
溶出性	規格に適合	同左
含量(%)	99.1～100.4	98.4～100.3

最終包装製品につき加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)を行った結果、ドネペジル塩酸塩錠3mg「クニヒロ」/5mg「クニヒロ」/10mg「クニヒロ」、ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg「クニヒロ」/OD錠5mg「クニヒロ」/OD錠10mg「クニヒロ」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。^{1)、2)}

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

(1) 公的溶出試験への適合性

ドネペジル塩酸塩錠3mg「クニヒロ」、ドネペジル塩酸塩錠5mg「クニヒロ」及びドネペジル塩酸塩錠10mg「クニヒロ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたドネペジル塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(2) 溶出挙動における同等性及び類似性

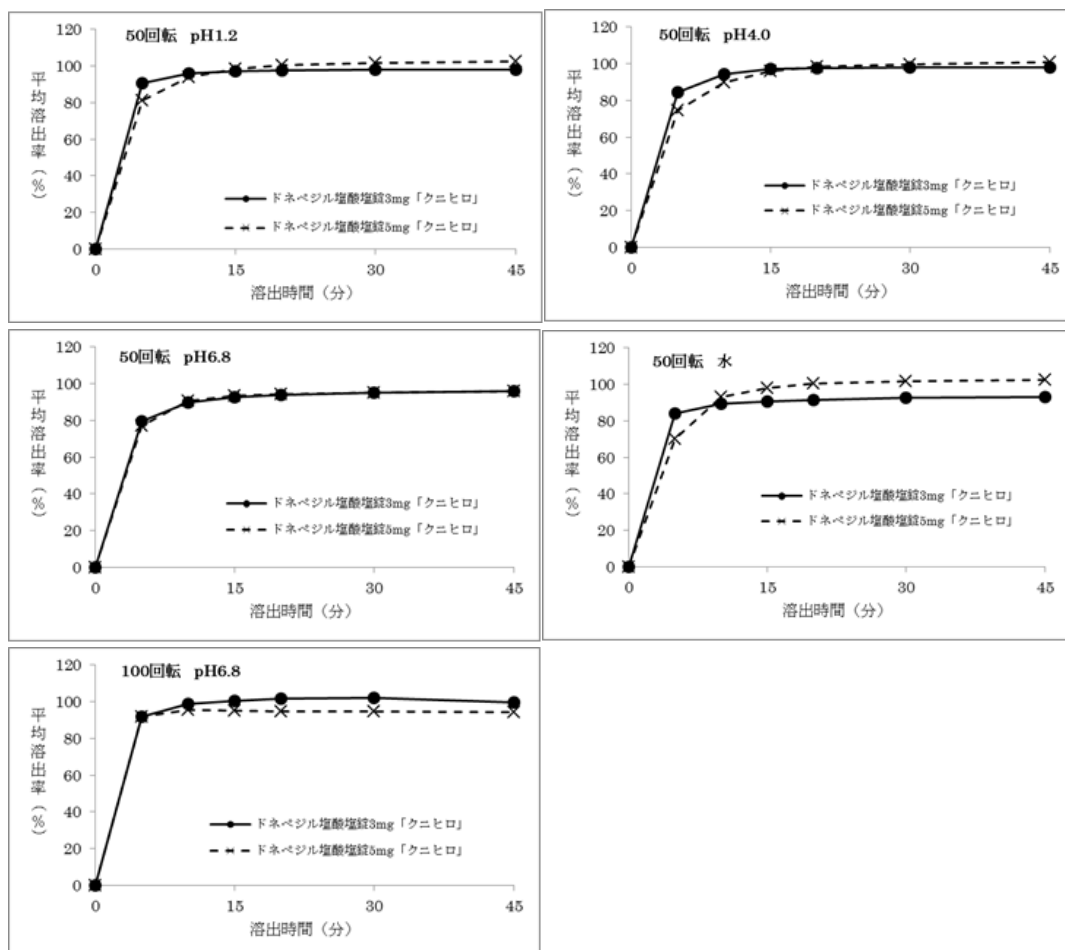
1) ドネペジル塩酸塩錠3mg「クニヒロ」³⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発1124004号)及び「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1124004号)に準じる。

試験方法	パドル法	
試験条件	試験液量	900mL
	試験液温	37℃±0.5℃
	試験液	pH1.2＝溶出試験第1液
		pH4.0＝McIlvaine 緩衝液
		pH6.8＝溶出試験第2液
水		
回転数	50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)	
試験回数	12 ベッセル	
試験時間	pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。	
分析法	液体クロマトグラフィー	

判定基準

- ① 標準製剤(ドネペジル塩酸塩錠5mg「クニヒロ」)が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤(ドネペジル塩酸塩錠3mg「クニヒロ」)が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。
- ② 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。



試験条件				標準製剤 (ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」)	ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」	判定	
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	(1)	(2)
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	98.4	97.2	適合	適合
		pH4.0	15分	96.0	97.0	適合	適合
		pH6.8	15分	93.3	92.8	適合	適合
		水	15分	97.9	90.7	適合	適合
	100rpm	pH6.8	15分	95.3	100.6	適合	適合

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

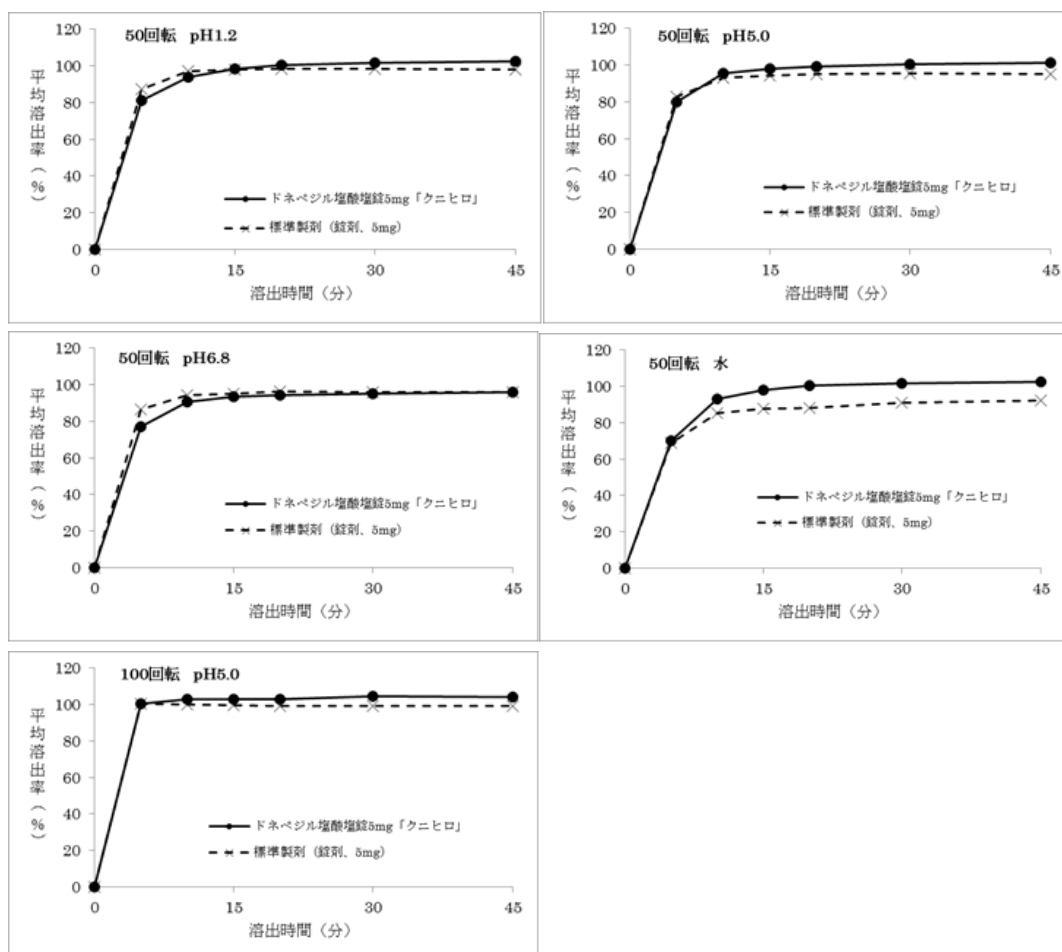
2)ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」³⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発 1124004 号)に準じる。

試験方法	パドル法	
試験条件	試験液量	900mL
	試験液温	37°C±0.5°C
	試験液	pH1.2=溶出試験第1液
		pH5.0=McIlvaine 緩衝液
		pH6.8=溶出試験第2液
水		
回転数	50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)	
試験回数	12 ベッセル	
試験時間	pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で、試験を終了することができる。	
分析法	液体クロマトグラフィー	

判定基準

標準製剤(アリセプト錠 5mg)が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤(ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」)が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±15%の範囲にある。



試験条件				標準製剤 (アリセプト錠 5mg)	ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」	判定
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	98.1	98.4	適合
		pH5.0	15分	94.5	98.2	適合
		pH6.8	15分	95.3	93.3	適合
		水	15分	87.9	97.9	適合
	100rpm	pH5.0	15分	99.7	103.1	適合

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

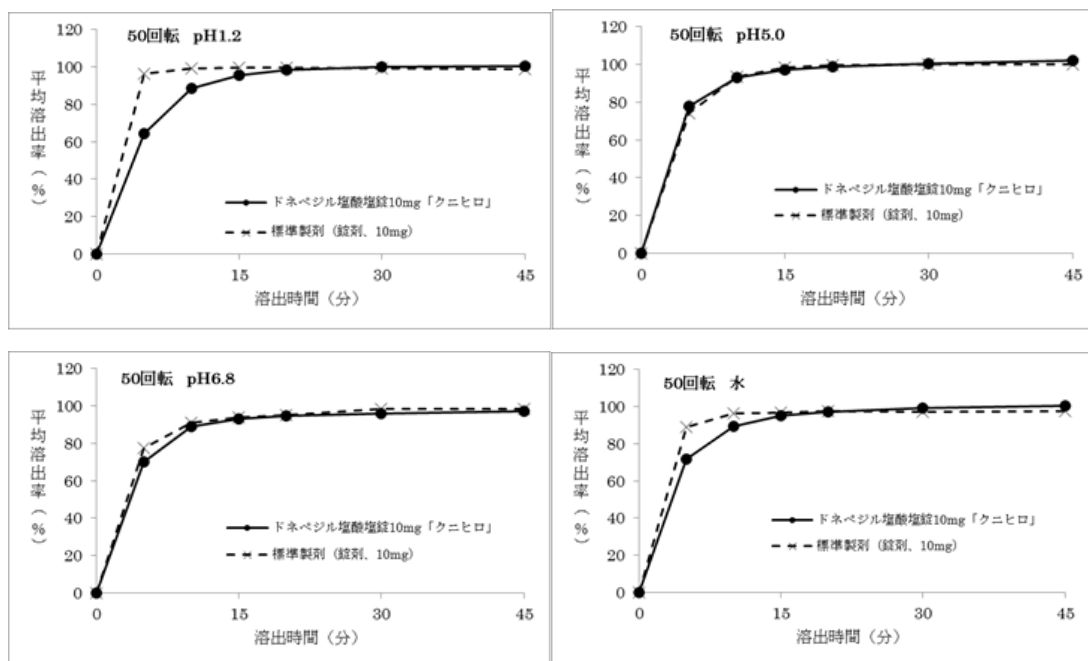
3)ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」³⁾

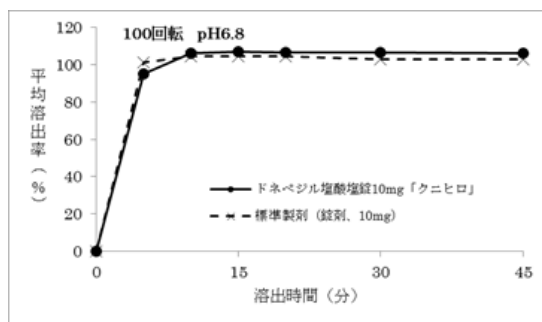
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発1124004号)に準じる。

試験方法	パドル法	
試験条件	試験液量	900mL
	試験液温	37°C±0.5°C
	試験液	pH1.2=溶出試験第1液
		pH5.0=McIlvaine 緩衝液
		pH6.8=溶出試験第2液
水		
回転数	50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)	
試験回数	12 ベッセル	
試験時間	pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。	
分析法	液体クロマトグラフィー	

判定基準

標準製剤(アリセプト錠 10mg)が15分以内に平均85%以上溶出する場合、試験製剤(ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」)が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。





試験条件				標準製剤 (アリセプト錠、10mg)	ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」	判定
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	99.5	95.5	適合
		pH5.0	15分	98.4	97.0	適合
		pH6.8	15分	94.0	93.2	適合
		水	15分	96.9	95.0	適合
	100rpm	pH6.8	15分	104.7	106.9	適合

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

4)ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「クニヒロ」⁴⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)及び「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24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じる。

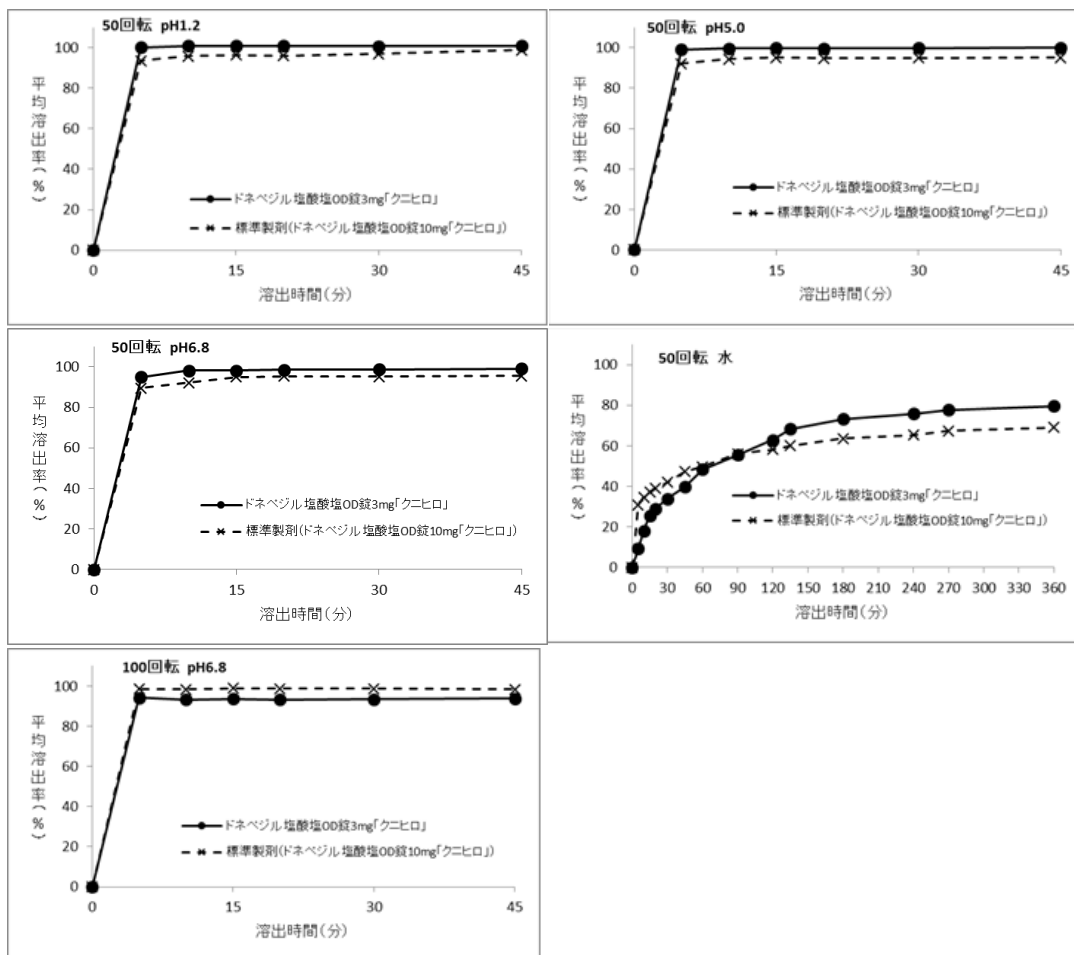
試験方法	パドル法	
試験条件	試験液量	900mL
	試験液温	37°C±0.5°C
	試験液	pH1.2=溶出試験第1液
		pH5.0=McIlvaine 緩衝液
		pH6.8=溶出試験第2液
水		
回転数	50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)	
試験回数	12 ペッセル	
試験時間	pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。	
分析法	液体クロマトグラフィー	

判定基準【pH1.2(50rpm)、pH5.0(50rpm)、pH6.8(50rpm、100rpm)】

- ① 標準製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「クニヒロ」)が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「クニヒロ」)の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
- ② 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、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い。

判定基準【水(50rpm)】

- ① 規定された時間において、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±8%の範囲にあるか、又はf2関数の値が55以上である。
- ② 標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。



試験条件				標準製剤 (ドネペジル塩酸塩 OD錠10mg「クニヒロ」)	ドネペジル塩酸塩 OD錠3mg「クニヒロ」	判定	
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	(1)	(2)
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	96.3	100.9	適合	適合
		pH5.0	15分	95.1	99.9	適合	適合
		pH6.8	15分	94.9	98.2	適合	適合
		水	120分	58.2	62.9	適合	適合
	100rpm	pH6.8	15分	99.0	93.6	適合	適合

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

5)ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「クニヒロ」⁴⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)及び「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24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じる。

試験方法	パドル法		
試験条件	試験液量	900mL	
	試験液温	37°C±0.5°C	
	試験液	pH1.2=溶出試験第1液	
		pH5.0=McIlvaine 緩衝液	
		pH6.8=溶出試験第2液	
試験液	水		
回転数	50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)		
試験回数	12 ベッセル		
試験時間	pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。		

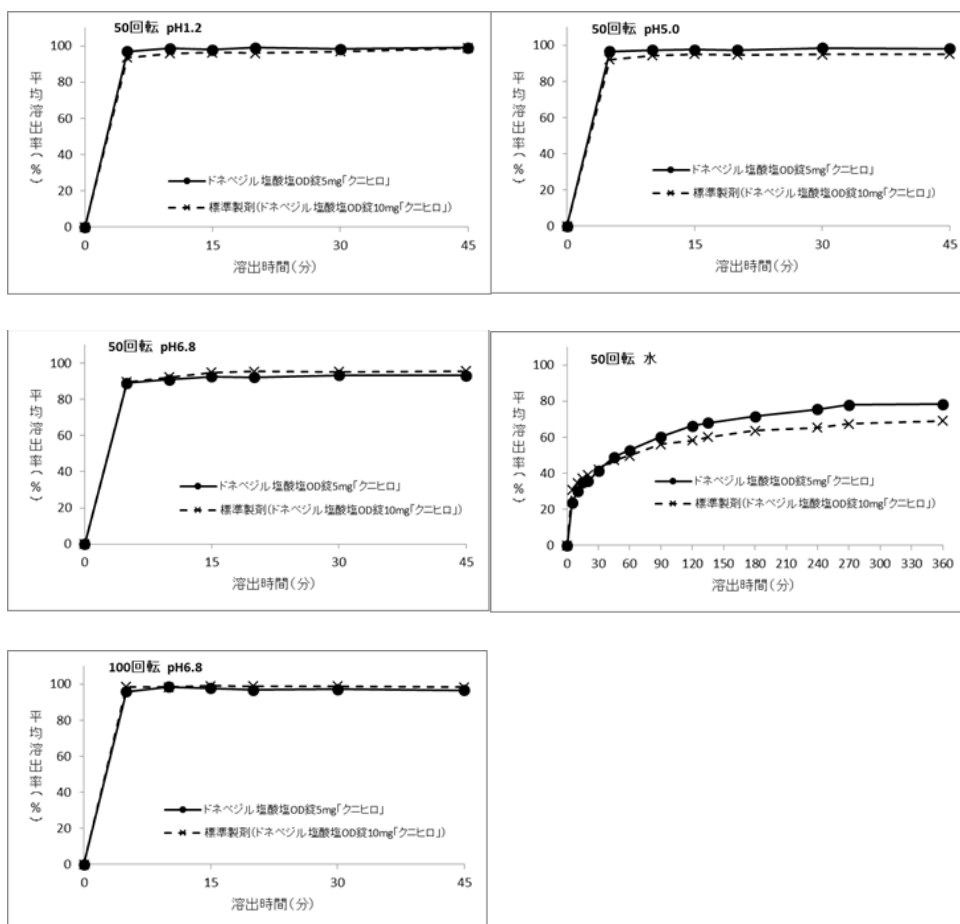
分析法	液体クロマトグラフィー
-----	-------------

判定基準【pH1.2 (50rpm)、pH5.0 (50rpm)、pH6.8 (50rpm、100rpm)】

- ① 標準製剤(ドネベジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」)が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤(ドネベジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」)の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。
- ② 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

判定基準【水 (50rpm)】

- ① 規定された時間において、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 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。
- ② 標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し 85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。



試験条件			標準製剤 (ドネベジル塩酸塩 OD錠10mg「クニ ヒロ」)	ドネベジル塩酸塩 OD錠5mg「クニヒロ」	判定		
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	(1)	(2)
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	96.3	97.9	適合	適合
		pH5.0	15分	95.1	97.5	適合	適合
		pH6.8	15分	94.9	92.5	適合	適合
		水	120分	58.2	66.3	適合	適合
	100rpm	pH6.8	15分	99.0	97.7	適合	適合

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

6)ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「クニヒロ」⁴⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じる。

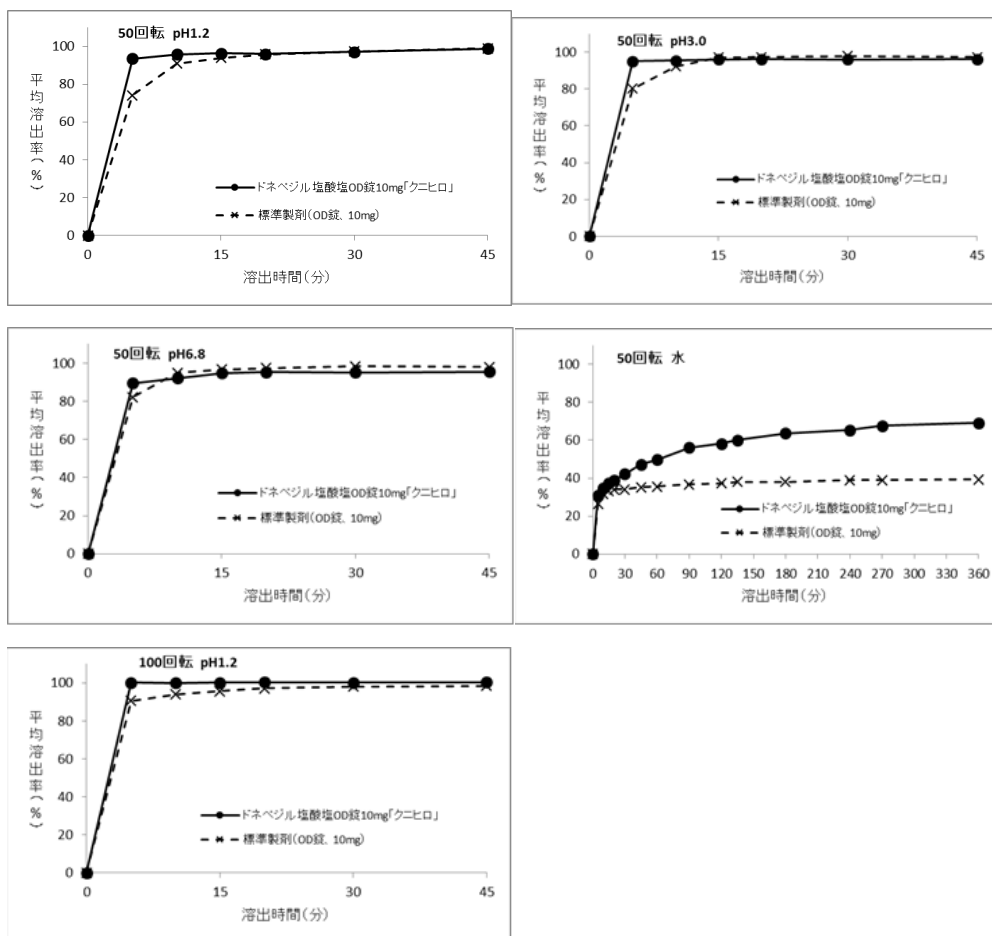
試験方法	パドル法		
試験条件	試験液量	900mL	
	試験液温	37°C±0.5°C	
	試験液	pH1.2=溶出試験第1液	
		pH3.0=McIlvaine 緩衝液	
		pH6.8=溶出試験第2液	
水			
回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)		
試験回数	12 ベッセル		
試験時間	pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。		
分析法	液体クロマトグラフィー		

判定基準【pH1.2(50rpm)、pH3.0(50rpm)、pH6.8(50rpm)】

標準製剤(アリセプトD錠10mg)が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤(ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「クニヒロ」)の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

判定基準【水(50rpm)】

規定された時間において、標準製剤の平均溶出率が50%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±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。



試験条件				標準製剤 (アリセプトD錠 10mg)	ドネペジル塩酸塩OD 錠 10mg「クニヒロ」	判定
試験方法	回転数	試験液	判定時間	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	93.8	96.3	適合
		pH3.0	15分	97.1	96.1	適合
		pH6.8	15分	96.8	94.9	適合
		水	30分	34.0	42.1	適合
	100rpm	pH1.2	15分	95.7	100.2	適合

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」	: 14 錠(PTP:14 錠×1),	28 錠(PTP:14 錠×2)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」	: 56 錠(PTP:14 錠×4),	140 錠(PTP:14 錠×10), 100 錠(瓶:バラ)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」	: 56 錠(PTP:14 錠×4),	140 錠(PTP:14 錠×10), 100 錠(瓶:バラ)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」	: 14 錠(PTP:14 錠×1),	28 錠(PTP:14 錠×2)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」	: 56 錠(PTP:14 錠×4),	140 錠(PTP:14 錠×10)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」	: 56 錠(PTP:14 錠×4),	140 錠(PTP:14 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈普通錠〉

PTP 製品 : ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔

バラ製品 : 高密度ポリエチレン(ボトル)、ポリプロピレン(キャップ)

〈OD 錠〉

PTP 製品 : ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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 参照],[17.1.4 参照],[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、定期的の有効性評価を行い、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

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
	5mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%	(17)		(34)		(31)		(17)		
プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%	(13)		(9)		(36)		(43)		

認知機能を評価する ADAS-Jcog 得点の経時変化を表に示す(最終解析対象:205 例)。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。最終時の 5mg 群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は 2.44 点であった。

ADAS-Jcog の経時変化

評価時期	投与群	0 週からの変化量 ^{※1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E.(n)	平均差 ^{※2}
12 週	5mg	-3.03±0.47(106)	-
	プラセボ	-0.84±0.50(101)	2.19
24 週	5mg	-3.07±0.50(96)	-
	プラセボ	-0.11±0.56(86)	2.96
最終 ^{※3}	5mg	-2.70±0.48(107)	-
	プラセボ	-0.26±0.52(98)	2.44

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度である CDR の経時変化を表に示す(最終解析対象:228 例)。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた^{5),6)}。

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^{7,8)}。

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	1	3	13	8	1	0	0	
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^{9),10)}。[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¹¹⁾。[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試験の概要

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

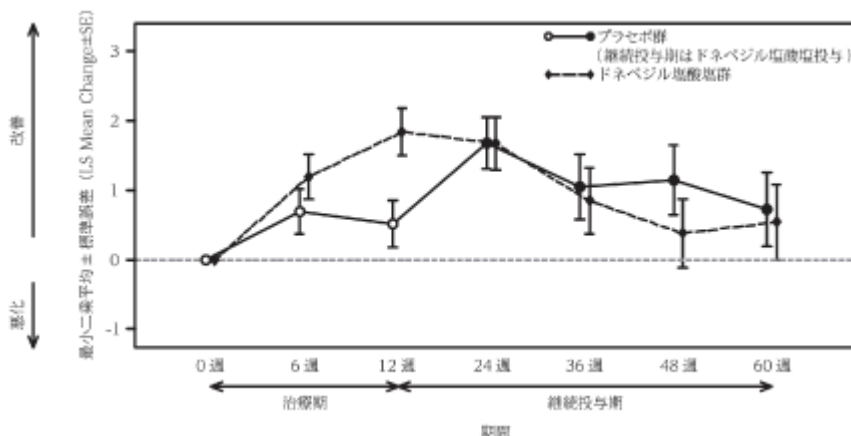
投与群		判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
		例数								
ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	22	17	19	5	0	74	
	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)		
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76	
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)		

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。

最終時の CIBIC plus (幻視の有無別)

投与群		判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
		例数								
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]

(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

ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、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. 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^{11)・15)}。

(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¹²⁾。

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^{13)・14)}。

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¹⁵⁾。

(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. 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 (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¹⁶⁾。

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

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¹⁷⁾。

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。

16.8.1 生物学的同等性

〈ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」〉

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」は、「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、ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」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¹⁸⁾。

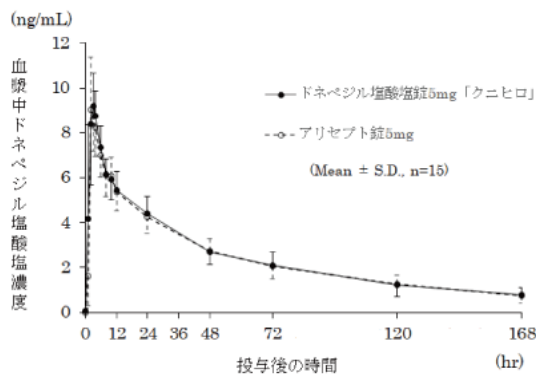
〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」〉〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」〉

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」は、「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 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」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¹⁸⁾。

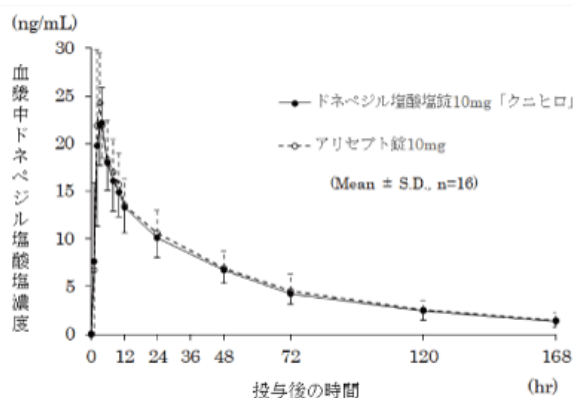
16.1.3 生物学的同等性試験

〈ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」〉〈ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」〉

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」とアリセプト錠 5mg、又は、ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」とアリセプト錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ドネペジル塩酸塩として 5mg 又は 10mg)を健康成人男子に絶食下单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_{0-168h}、 C_{max})について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された^{19),20)}。



血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の推移



血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の推移

健康成人男子に絶食下单回経口投与した際の薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
5mg n=15	ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」	408.24±85.92	9.70±1.83	2.8±0.9	64.4±18.8
	アリセプト錠 5mg	402.08±80.20	9.67±1.61	2.5±0.8	64.7±14.6
10mg n=16	ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」	919.38±173.64	24.71±4.03	2.9±0.9	56.4±16.1
	アリセプト錠 10mg	960.37±238.26	25.39±6.05	2.9±0.7	55.4±12.5

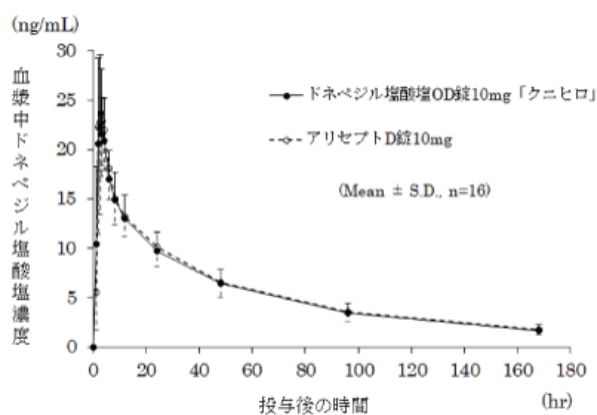
(Mean±S.D.)

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「クニヒロ」〉

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」とアリセプト D 錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ドネペジル塩酸塩として 10mg)を健康成人男子に絶食下单回経口投与(水なしで服用(n=16)又は水で服用(n=16))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_{0-168hr}、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²⁰⁾。

1)水なしで服用



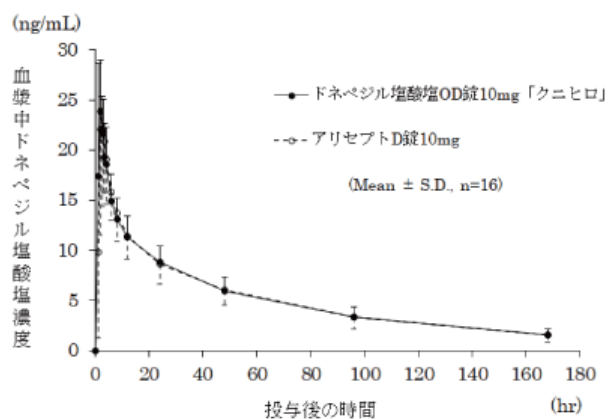
血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」	1096.33±247.34	26.29±4.89	2.53±0.69	60.8±10.8
アリセプト D 錠 10mg	1134.03±248.31	28.20±6.09	2.78±1.03	62.6±10.5

(Mean±S.D., n=16)

2)水で服用



血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」	1022.84±242.02	25.54±6.13	2.06±0.63	60.8±10.5
アリセプト D 錠 10mg	1022.87±294.03	25.60±7.28	2.28±0.71	60.2±11.7

(Mean±S.D., n=16)

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

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は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²¹⁾。

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

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(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

「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」参照

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

「VIII. 6. (5)妊婦」参照

(3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6)授乳婦」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^{22),23)}。

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²⁴⁾。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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。「VII. -6. (1)代謝部位及び代謝経路」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^{註)}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²⁵⁾。

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²⁶⁾(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²⁷⁾(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²⁸⁾。

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

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

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

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。
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 ピペリデン塩酸塩等 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

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)

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

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

該当資料なし

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

<錠・OD錠>

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へ刺入し、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。

<OD錠>

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 自動分包装机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。

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

15.2 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
「Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報」の項参照
- (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
「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 :ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「クニヒロ」 劇薬、処方箋医薬品^注
 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「クニヒロ」 劇薬、処方箋医薬品^注
 有効成分 :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

〈普通錠〉

室温保存

〈OD 錠〉

気密容器、室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
 〈OD 錠〉
 20.1 開封後は湿気を避けて遮光して保存すること。
 〈OD 錠 10mg〉
 20.2 錠剤表面に赤い斑点が見られることがあるが、使用色素によるものである。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド :有り
 くすりのしおり :有り
 その他の患者向資料 :なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:アリセプト錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 0.5%、D 錠 3mg、D 錠 5mg、D 錠 10mg(エーザイ)など
 同効薬:リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」	2012年2月15日	22400AMX00356000	2017年6月16日	2017年6月16日
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」	2012年2月15日	22400AMX00353000	2017年6月16日	2017年6月16日
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」	2013年8月15日	22500AMX01491000	2017年6月16日	2017年6月16日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」	2013年8月15日	22500AMX01571000	2017年12月8日	2017年12月8日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」	2013年8月15日	22500AMX01572000	2017年12月8日	2017年12月8日
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」	2013年8月15日	22500AMX01573000	2017年12月8日	2017年12月8日

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

2019年5月15日

「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能効果・用法用量の追加

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

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。

2023年6月21日

「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の「用法及び用量」に以下の内容を追記。

用法及び用量:「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、投薬期間に関する制限は定められていない。

販売名	容量	HOT 番号 (13 桁)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	YJ コード (薬価基準収載 医薬品個別銘柄コード)	レセプト電算処理 システム用コード
ドネペジル塩酸塩 錠 3mg「クニヒロ」	PTP14 錠	1256598010101	1190012F1018	1190012F1328	622565901
	PTP28 錠	1256598010102			
ドネペジル塩酸塩 錠 5mg「クニヒロ」	PTP56 錠	1256611010101	1190012F2014	1190012F2324	622566101
	PTP140 錠	1256611010102			
	バラ 100 錠	1256611010201			
ドネペジル塩酸塩 錠 10mg「クニヒロ」	PTP56 錠	1256628010101	1190012F5013	1190012F5277	622566201
	PTP140 錠	1256628010102			
	バラ 100 錠	1256628010201			
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」	PTP14 錠	1259568010101	1190012F3010	1190012F3339	622595601
	PTP28 錠	1259568010102			
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」	PTP56 錠	1259575010101	1190012F4017	1190012F4335	622595701
	PTP140 錠	1259575010102			
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」	PTP56 錠	1259582010101	1190012F6010	1190012F6303	622595801
	PTP140 錠	1259582010102			

13. 各種コード**14. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (ドネペジル塩酸塩錠 安定性試験)
- 2) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 安定性試験)
- 3) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (ドネペジル塩酸塩錠 溶出試験)
- 4) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (ドネペジル塩酸塩 OD 錠 溶出試験)
- 5) Homma,A.et al.: Dement.Geriatr. Cogn.Disord.,2000;11(6):299-313
- 6) 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))
- 7) Homma,A.et al.: Dement.Geriatr. Cogn.Disord.,2008;25(5):399-407
- 8) 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)
- 9) レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(アリセプト錠/細粒/D錠/内服ゼリー/ドライシロップ:2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 10) Mori,E.et al.: Ann.Neurol.,2012;72(1):41-52
- 11) Ikeda,M.et al.: Alzheimers Res.Ther.,2015;7(4):1-10
- 12) 山西嘉晴ら:薬理と治療, 1998;26(S):S1277-S1282
- 13) 山西嘉晴ら:薬理と治療, 1998;26(S):S1283-S1294
- 14) 小笹貴史ら:薬理と治療, 1998;26(S):S1303-S1311
- 15) 小倉博雄ら:薬理と治療, 1998;26(S):S1313-S1320
- 16) 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).1).①)
- 17) 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).1).②)
- 18) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (含量が異なる経口固形製剤の溶出挙動)
- 19) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (ドネペジル 5mg 生物学的同等性試験)
- 20) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (ドネペジル 10mg 生物学的同等性試験)
- 21) 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))
- 22) 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).4))
- 23) 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).4))
- 24) 松井賢司ら:薬物動態, 2000;15(2):101-111
- 25) 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).5))
- 26) Tiseo,P.et al.: Br.J. Clin.Pharmacol.,1998;46.(S.1):56-60
- 27) Tiseo,P.et al.: Br.J. Clin.Pharmacol.,1998;46.(S.1):51-55
- 28) 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))

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

該当資料なし

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。

注)「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) 無包装状態での製剤安定性

〈ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」〉

温度及び光に対する安定性において、変化は認められなかった。湿度に対する安定性において、若干の硬度の低下が見られたが、規格内の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」〉

温度及び光に対する安定性において、変化は認められなかった。湿度に対する安定性において、若干の硬度の低下が見られたが、規格内の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」〉

光に対する安定性において、品質の変化は認められなかった。湿度に対する安定性において、若干の硬度の低下が見られたが、規格内の変化であった。また、温度に対する安定性において規格外となる溶出低下が認められた。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化あり (規格外)	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「クニヒロ」〉

温度及び光に対する安定性において、変化は認められなかった。湿度に対する安定性において、硬度低下が認められたが、規格内の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「クニヒロ」〉

温度に対する安定性において、変化は認められなかった。湿度及び光に対する安定性において、わずかな黄変が認められたが規格の範囲内であった。また、湿度に対する安定性において、硬度低下が認められたが、規格内の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	わずかに黄変が認められた(規格内)	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	わずかに黄変が認められた(規格内)	変化なし	変化なし	変化なし

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「クニヒロ」〉

温度及び光に対する安定性において、品質の変化は認められなかった。湿度に対する安定性において、硬度低下が認められたが、規格内の変化であった。その他の項目については、変化は認められなかった。

保存条件		性状(外観)	溶出性	含量	硬度
温度	遮光, 40°C, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光, 30°C / 75%RH, 3 箇月	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)
光	120 万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(2) 粉碎後の安定性

〈ドネペジル塩酸塩錠 3mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても, 性状(外観)に変化は認められず, 含量は規格(95.0~105.0%)内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5%RH 14 日後	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	104.1	102.7 変化なし
光	120 万 lux・hr	黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	104.1	98.9 変化あり (規格内)

〈ドネペジル塩酸塩錠 5mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても, 性状(外観)に変化は認められず, 含量は規格(95.0~105.0%)内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5%RH 14 日後	白色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	102.4	102.5 変化なし
光	120 万 lux・hr	白色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	102.4	101.0 変化なし

〈ドネペジル塩酸塩錠 10mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても, 性状(外観)に変化は認められず, 含量は規格(95.0~105.0%)内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5%RH 14 日後	赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	101.4	101.7 変化なし
光	120 万 lux・hr	赤色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	101.4	98.1 変化あり (規格内)

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3 mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても, 性状(外観)に変化は認められず, 含量は規格(95.0~105.0%)内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5%RH 30 日後	黄色の粉末	変化なし	100.1	100.5 変化なし
光	120 万 lux・hr	黄色の粉末	変化なし	97.9	99.0 変化なし

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5 mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても, 性状(外観)に変化は認められず, 含量は規格(95.0~105.0%)内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5%RH 30 日後	白色の粉末	変化なし	99.8	100.0 変化なし
光	120 万 lux・hr	白色の粉末	変化なし	99.1	96.3 変化なし

〈ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10 mg「クニヒロ」〉

いずれの保存条件においても, 性状(外観)に変化は認められず, 含量は規格(95.0~105.0%)内であった。

保存条件		性状(外観)		含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	終了時
湿度	遮光, 25±2°C / 60±5%RH 30 日後	淡赤色の粉末	変化なし	99.4	99.9 変化なし
光	120 万 lux・hr	淡赤色の粉末	変化なし	97.9	98.3 変化なし

(3) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は「内服薬経管投与ハンドブック第3版」(株じほう;監修 藤島一郎、執筆 倉田なおみ)を参考にして実施した。

1) 崩壊懸濁試験

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ② 約 55 °C に設定した温湯を約 20 mL 採取し、シリンジの筒先をキャップで閉じ、横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ シリンジを手で 水平状態から 90 度 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状況を目視で確認する。
- ④ 崩壊していることが確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊しない場合は、⑤の操作へ進む。

- ⑤ 錠剤の場合、1 錠を乳鉢で細かく破壊したものについて①～ ④ の作業を行う。

この時点にて崩壊・懸濁しない場合、本試験を中止し、簡易懸濁不適とする。

○:投与可能

△:チューブを閉塞する危険性のある崩壊状況

×:投与困難

2) 通過性試験

- ① シリンジからキャップを取り外し、経管チューブに取り付け、1) の試験で得られた懸濁液を流速約 2～3 mL / 秒で注入し、その通過性を確認する。
- ② 懸濁液を経管チューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 40 mL を同じシリンジで採取し、経管チューブ内を洗いこむ。
- ③ 洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物がなければ通過性に問題なしとする。

○:残存物なくチューブ通過

△:残存物がわずかにあるがチューブを通過

×:閉塞してチューブを通過しない

3) 試験結果

製品名	規格	崩壊懸濁試験				通過性試験 使用経管チューブ:8Fr.
		未粉碎		粉碎		
		5分	10分	5分	10分	
ドネペジル塩酸塩錠「クニヒロ」	3mg	○	-	-	-	○
	5mg	○	-	-	-	○
	10mg	○	-	-	-	○
ドネペジル塩酸塩 OD 錠「クニヒロ」	3mg	○	-	-	-	○
	5mg	○	-	-	-	○
	10mg	○	-	-	-	○

上記内容は、本剤の懸濁性及び経管チューブ通過性を検討した結果を示した資料であり、

簡易懸濁法により調製された本剤の臨床上的有効性・安全性の評価は行っておりません。

本剤を簡易懸濁して経管投与される場合は、医療機関の先生方の責任のもとに実施して頂きますよう

お願いいたします。

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

兵庫県尼崎市長洲本通 2 丁目 8 番 27 号