

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

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「トーワ」

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「トーワ」

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「トーワ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 3mg “TOWA” /
TABLETS 5mg “TOWA” / TABLETS 10mg “TOWA”

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「トーワ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「トーワ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「トーワ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 3mg “TOWA” /
OD TABLETS 5mg “TOWA” / OD TABLETS 10mg “TOWA”

《ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠》

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg 「トーワ」

ドネペジル塩酸塩内用液 5mg 「トーワ」

ドネペジル塩酸塩内用液 10mg 「トーワ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE ORAL SOLUTION 3mg “TOWA” /
ORAL SOLUTION 5mg “TOWA” / ORAL SOLUTION 10mg “TOWA”

《ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠》

製 品 名	ドネペジル塩酸塩錠 「トーワ」			ドネペジル塩酸塩 OD 錠 「トーワ」			ドネペジル塩酸塩内用液 「トーワ」		
	3mg	5mg	10mg	3mg	5mg	10mg	3mg	5mg	10mg
剤 形	フィルムコーティング錠			口腔内崩壊錠			内用液剤		
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注1)} 注1)注意－医師等の処方箋により使用すること								
規 格 ・ 含 量	1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩						1包 (1.5mL) 中	1包 (2.5mL) 中	1包 (5mL) 中
	3mg 含有	5mg 含有	10mg 含有	3mg 含有	5mg 含有	10mg 含有	日局 ドネペジル塩酸塩		
							3mg 含有	5mg 含有	10mg 含有
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	2011年7月15日	2013年 8月15日	2011年7月15日	2013年 8月15日	2012年2月15日	2013年 8月15日	2012年2月15日	2013年 8月15日	2013年 8月15日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2011年11月28日	2013年 12月13日	2011年11月28日	2013年 12月13日	2012年6月22日	2013年 12月13日	2012年6月22日	2013年 12月13日	2013年 12月13日
発 売 年 月 日	2011年11月28日	2013年 12月13日	2011年11月28日	2013年 12月13日	2012年6月22日	2013年 12月13日	2012年6月22日	2013年 12月13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：東和薬品株式会社								
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：								
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター  0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/								

本IFは2021年2月改訂〔第10版(普通錠)、文献請求先・製品情報お問い合わせ先の項〕、2020年9月改訂〔第11版(OD錠)、文献請求先・製品情報お問い合わせ先の項〕、及び2019年3月改訂〔第7版(内用液)、効能・効果及び用法・用量の変更等に伴う改訂〕の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は医薬品医療機器情報提供ホームページ

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

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

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

最新版の e-IF 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(<http://www.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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を保管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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 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、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。

[IF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、添付文書で赤字・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。
- ②IF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「IF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。

[IFの作成]

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

[IFの発行]

- ①「IF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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IF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、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薬剤師等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、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、IF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

IF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。IF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、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	49
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	49
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	49
II. 名称に関する項目	3	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	49
1. 販売名	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	49
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	49
3. 構造式又は示性式	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	50
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	50
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	52
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 高齢者への投与	54
7. CAS登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	54
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	54
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	54
3. 有効成分の確認試験法	5	14. 適用上の注意	55
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	55
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	55
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	56
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	56
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	2. 毒性試験	56
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	57
5. 調製法及び溶解後の安定性	22	1. 規制区分	57
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	23	2. 有効期間又は使用期限	57
7. 溶出性	25	3. 貯法・保存条件	57
8. 生物学的試験法	38	4. 薬剤取扱い上の注意点	57
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	38	5. 承認条件等	57
10. 製剤中の有効成分の定量法	38	6. 包装	58
11. 力価	38	7. 容器の材質	59
12. 混入する可能性のある夾雑物	38	8. 同一成分・同効薬	59
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	38	9. 国際誕生年月日	59
14. その他	38	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
V. 治療に関する項目	39	11. 薬価基準収載年月日	60
1. 効能・効果	39	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	61
2. 用法・用量	39	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62
3. 臨床成績	39	14. 再審査期間	62
VI. 薬効薬理に関する項目	41	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	41	16. 各種コード	63
2. 薬理作用	41	17. 保険給付上の注意	63
VII. 薬物動態に関する項目	42	XI. 文 献	64
1. 血中濃度の推移・測定法	42	1. 引用文献	64
2. 薬物速度論的パラメータ	46	2. その他の参考文献	65
3. 吸収	47	XII. 参考資料	65
4. 分布	47	1. 主な外国での発売状況	65
5. 代謝	47	2. 海外における臨床支援情報	65
6. 排泄	48	XIII. 備 考	65
7. トランスポーターに関する情報	48	その他の関連資料	65
8. 透析等による除去率	48		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ドネペジル塩酸塩錠、ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠及びドネペジル塩酸塩内用液はアルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤であり、本邦では1999年(普通錠)及び2004年(口腔内崩壊錠)にそれぞれ上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、ドネペジル塩酸塩錠3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠10mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩OD錠10mg「トーワ」の開発を企画し、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、ドネペジル塩酸塩錠3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」について2011年7月にそれぞれ承認を取得、2011年11月に発売した。ドネペジル塩酸塩錠10mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩OD錠10mg「トーワ」については2013年8月にそれぞれ承認を取得、2013年12月に発売した。

また、ドネペジル塩酸塩内用液3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩内用液10mg「トーワ」の開発を企画し、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、苛酷試験、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、ドネペジル塩酸塩内用液3mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩内用液5mg「トーワ」については2012年2月にそれぞれ承認を取得、2012年6月に発売した。

ドネペジル塩酸塩内用液10mg「トーワ」については2013年8月に承認を取得、2013年12月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：ドネペジル塩酸塩錠3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠10mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩内用液3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩内用液10mg「トーワ」は、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に対しては、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、経口投与することにより、高度のアルツハイマー型認知症患者に対しては、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量することにより、有用性が認められている。

また、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しては、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、経口投与し、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量することにより、有用性が認められている。

安全性：本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

副作用として、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

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を参照〕

製剤的特性

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

- ・ 製品名・含量を PTP シートへ 1 錠ごとに表示するとともに、独自のデザインで他製品との識別性を向上させるなど、包装デザインを工夫。さらに、「GS1-RSS コード」を表示。
- ・ プラスチックボトル入りのバラ包装のラベルに、必要時に切り取ってキャップに貼付できる“キャップ貼付ラベル”を採用。
- ・ 5mg 錠と比較し 3mg 錠の錠径を小型化することで、識別性を向上。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

- ・ 東和薬品独自の口腔内崩壊錠製剤技術である RACTAB 技術を採用。有効成分由来の不快感をマスキングし、清涼感のある甘みを持つ。また、錠剤硬度が高く、自動分包機による一包化も可能。
- ・ 5mg 錠と比較し 3mg 錠の錠径を小型化することで、識別性を向上。
- ・ 製品名・含量を PTP シートへ 1 錠ごとに表示するとともに、独自のデザインで他製品との識別性を向上させるなど、包装デザインを工夫。さらに、「口腔内崩壊錠」及び「GS1-RSS コード」を表示。
- ・ プラスチックボトル入りのバラ包装のラベルに、必要時に切り取ってキャップに貼付できる“キャップ貼付ラベル”を採用。

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

- ・ 固形製剤（錠剤）をわずかに粘度のある液剤にした製剤で、服用時に嚥下の負担が少ないため、嚥下困難をきたした患者にとっても飲みやすい剤形。1 回用量毎の包装のため計量の手間が不要で、室温保存が可能のため、コンパクトで保管・携行にも便利。
- ・ 苦味マスキングにより、有効成分由来の苦味をほとんど感じない味を実現。
- ・ 分包装スティックに QR コードを表示。携帯電話でアクセスすることで医薬品情報の入手が可能。また、「GS1-RSS コード」を表示。

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 3 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩錠 5 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩錠 10 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩内用液 3 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩内用液 5 mg 「トーワ」
ドネペジル塩酸塩内用液 10 mg 「トーワ」

(2) 洋 名

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 3 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 5 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE TABLETS 10 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 3 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE ORAL SOLUTION 3 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE ORAL SOLUTION 5 mg “TOWA”
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE ORAL SOLUTION 10 mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

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)

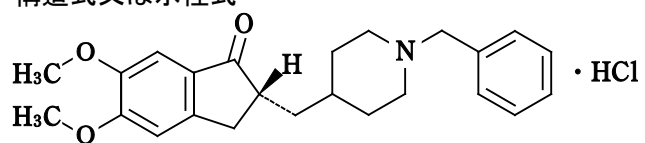
Donepezil Hydrochloride (JAN)

Donepezil (INN)

(3) ステム

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：C₂₄H₂₉NO₃・HCl

分子量：415.95

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
水	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	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

旋光度：本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (230nm)：約 450 [本品の水溶液(1→50000)]

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

日局「ドネペジル塩酸塩」の確認試験による

4. 有効成分の定量法

日局「ドネペジル塩酸塩」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

製品名		ドネペジル 塩酸塩錠 3mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩錠 5mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩錠 10mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩 OD 錠 3mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩 OD 錠 5mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩 OD 錠 10mg 「トーワ」
剤形の区別		フィルムコーティング錠			口腔内崩壊錠		
性状		黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	赤橙色の割線入りのフィルムコーティング錠	黄色の割線入りの口腔内崩壊錠	白色の割線入りの口腔内崩壊錠	淡赤色の割線入りの口腔内崩壊錠
本体表示	表			ドネペ 10	ドネペ 3	ドネペ 5	ドネペ 10
	裏	ドネペジル 3 トーワ	ドネペジル 5 トーワ	ドネペジル 10 トーワ	ドネペジル OD 3 トーワ	ドネペジル OD 5 トーワ	ドネペジル OD 10 トーワ
外形	表						
	裏						
	側面						
錠径(mm)		6.1	7.1	8.5	7.0	8.0	9.5
厚さ(mm)		2.9	3.2	3.8	3.2	3.5	4.7
質量(mg)		93	139	236	125	180	340

製品名	ドネペジル塩酸塩内用液 3mg 「トーワ」	ドネペジル塩酸塩内用液 5mg 「トーワ」	ドネペジル塩酸塩内用液 10mg 「トーワ」
剤形の区別	内用液剤		
性状	無色澄明の液である。また、分包品である。		

(2) 製剤の物性

製品名	ドネペジル 塩酸塩錠 3mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩錠 5mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩錠 10mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩 OD錠 3mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩 OD錠 5mg 「トーワ」	ドネペジル 塩酸塩 OD錠 10mg 「トーワ」
硬度	99N (10.1kg 重)	100N (10.2kg 重)	102N (10.4kg 重)	48N (4.9kg 重)	63N (6.4kg 重)	81N (8.3kg 重)
摩損度				0.04%	0.05%	0.11%

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーフ」

pH：3.5～4.5

粘度：約 7.1mPa・s

比重：約 1.15

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーフ」

1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーフ」

1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーフ」

1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーフ」

1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーフ」

1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「トーフ」

1錠中 日局 ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーフ」

1包(1.5mL)中 日局 ドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーフ」

1包(2.5mL)中 日局 ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーフ」

1包(5mL)中 日局 ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。

(2) 添加物

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーフ」

使用目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物、結晶セルロース
滑沢剤	ステアリン酸 Mg
コーティング剤	ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン
着色剤	黄色三二酸化鉄(錠 3mg/錠 10mg のみ)、三二酸化鉄(錠 10mg のみ)

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	乳糖水和物、カルメロース、D-マンニトール
流動化剤	タルク
着色剤	黄色三二酸化鉄(OD錠 3mgのみ)、三二酸化鉄(OD錠 10mgのみ)
滑沢剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg
甘味剤	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)
矯味剤	l-メントール
香料	香料

その他 3 成分

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

使用目的	添加物
緩衝剤	リン酸二水素 Na
粘稠剤	D-ソルビトール液
安定剤	プロピレングリコール、エデト酸 Ca2Na 水和物
甘味剤	スクラロース
保存剤	パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル
香料	香料
pH 調節剤	リン酸、水酸化 Na

(3) その他

該当資料なし

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

(1) 加速試験

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	82.3~100.7	88.7~102.9
含量(%)	98.1~101.4	98.2~100.8

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	81.6~103.6	86.3~98.5
含量(%)	99.8~100.9	100.0~100.9

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色のフィルム コーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	81.6~103.6	81.4~101.4
含量(%)	99.8~100.9	100.2~100.9

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	赤橙色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	82.2~98.5	80.8~98.1
含量(%)	99.8~101.3	99.6~100.3

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	赤橙色の割線入りのフィルムコーティング錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
溶出率(%)	82.2~98.5	76.4~100.7*
含量(%)	99.8~101.3	99.3~100.6

*：12錠中10錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2ロット、n=1)

ドネペジル塩酸塩 0D錠 3mg「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	16~23	12~18
溶出率(%)	79.7~91.4	86.2~94.0
含量(%)	102.0~104.2	103.1~104.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	黄色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	16~23	12~18
溶出率(%)	79.7~91.4	81.5~95.3
含量(%)	102.0~104.2	103.3~104.6

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	15~25	14~21
溶出率(%)	80.5~87.7	84.4~91.4
含量(%)	102.0~104.5	101.8~103.8

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	15~25	13~21
溶出率(%)	80.5~87.7	84.9~91.3
含量(%)	102.0~104.5	101.7~103.8

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」⁶⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	淡赤色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	18~28	17~26
溶出率(%)	79.0~89.0	80.6~92.4
含量(%)	101.0~102.8	102.0~103.6

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	淡赤色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	18~28	16~27
溶出率(%)	79.0~89.0	81.5~94.6
含量(%)	101.0~102.8	102.3~103.3

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」⁷⁾

包装形態：分包包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった。	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
pH	4.042～4.092	4.025～4.090
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	100.8～101.6	99.7～100.3

ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーワ」⁸⁾

包装形態：分包包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった。	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
pH	4.042～4.092	4.048～4.078
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	100.8～101.6	99.4～100.1

ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」⁹⁾

包装形態：分包包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6箇月
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった。	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
pH	4.042～4.092	4.048～4.080
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	100.8～101.6	99.5～100.2

(2) 長期保存試験

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「トーワ」¹⁰⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1)

試験項目	開始時	3年
性状	黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)	14～31	13～23
溶出率(%)	80～85	80～85
含量(%)	99.2～100.0	100.4～101.1

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=1)

試験項目	開始時	3年
性状	黄色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
崩壊時間(秒)	14～31	11～24
溶出率(%)	80～85	80～89
含量(%)	99.2～100.0	99.7～101.0

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、3年)の結果、ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「トーワ」¹¹⁾

包装形態：PTP包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、2ロット(n=1)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
崩壊時間(秒)	24～34	15～31
溶出率(%)	82～89	85～90
含量(%)	99.9～100.2	100.1～101.2

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=1*)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
崩壊時間(秒)	20~27	20~22
溶出率(%)	88~91	89~90
含量(%)	100.9~101.3	101.3

*開始時のみ n=3 で実施したデータ

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：25℃、60%RH、1 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
崩壊時間(秒)	24~30	19~21
溶出率(%)	82~85	85~87
含量(%)	99.9	100.1

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年6箇月)の結果、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」¹²⁾

包装形態：分包包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	2年
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった。	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
pH	4.042～4.092	3.959～3.988
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	100.8～101.6	100.2～100.9

ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」¹³⁾

包装形態：分包包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	2年
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
pH	4.042～4.092	3.964～3.990
微生物限度試験	適合	同左
含量(%)	100.8～101.6	99.8～101.2

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、2年)及び加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(3) 苛酷試験

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」¹⁴⁾

温度

包装形態：分包包装した製品

試験条件：60℃、1ロット(n=3)

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった。	同左	微黄色澄明の液であった。 また分包品であった。
pH	4.045~4.054	4.010~4.014	3.920~3.925
含量(%)	101.2~101.6	99.9~100.4	98.6~99.0

ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」¹⁵⁾

温度

包装形態：分包包装した製品

試験条件：60℃、1ロット(n=3)

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月
性状	無色澄明の液であった。 また分包品であった。	同左	微黄色澄明の液であった。 また分包品であった。
pH	4.045~4.054	4.014~4.018	3.940~3.944
含量(%)	101.2~101.6	100.2~100.5	99.6~99.9

光

包装形態:透明ガラス瓶に入れた製品

試験条件：25℃、60%RH、3000lx、1ロット(n=1*)

試験項目	開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	無色澄明の液であった	微黄色の液で、濁りを認めた	同左	同左
含量(%)	101.2~101.6	96.4~96.7	95.4~95.6	93.2~93.4

*：開始時と含量のみ n=3 で実施したデータ

苛酷試験の結果、ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」は温度条件(60℃、3 箇月)において外観の変化、pH 及び含量のわずかな低下が認められたことから、高温条件下を避けて保存することが望ましいと考えられる。また、光条件(120 万 lx・hr)において外観の変化、含量の低下が認められたが、本品はポリエステル・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムに充てんされた分包品であるため、光による影響は受けないと考えられる。

(4) 無包装状態における安定性

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」¹⁶⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」¹⁷⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」¹⁸⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トローワ」¹⁹⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トローワ」²⁰⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「トローワ」²¹⁾

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (60 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」に準じて試験を実施した。

(5) 分割後の安定性

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「トーワ」²²⁾

包装形態：開放 12 ウェルプレート

試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月	3 箇月
性状	表面	赤橙色	同左	同左	同左
	分割面	—	白色	同左	同左
溶出率(%)		84.7~98.8	91.3~104.6	85.0~95.6	91.4~95.4
含量(%)		100.2	101.6	101.2	99.8

*：溶出率のみ n=1 で実施したデータ

包装形態：開放 12 ウェルプレート

試験条件：25℃、75%RH、遮光保存、1ロット(n=3*)

試験項目		開始時	分割直後	1 箇月
性状	表面	赤橙色	同左	同左
	分割面	—	白色	同左
溶出率(%)		84.7~98.8	91.3~104.6	89.5~94.1
含量(%)		100.2	101.6	101.8

*：溶出率のみ n=1 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25℃、相対湿度 60%、遮光保存(3 箇月)及び 25℃、相対湿度 75%、遮光保存(1 箇月))の結果、ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

(6) 自動分包機落下試験

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」²³⁾

湯山製作所製 全自動錠剤分包機(Y5-TR-260FDS II)

検 体：

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg/5mg「トーワ」；

Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、5日間)下で保存したもの

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」；

Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段(OD錠 3mg/5mg：6段目、OD錠 10mg：5段目)及び負荷のかかりにくいと考えられる下段(1段目)に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	1段目	6段目	1段目	6段目
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・5日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	1段目	6段目	1段目	6段目
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・5日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	1段目	5段目	1段目	5段目
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包

(1包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

ただし、ローターカセット内部に目視で確認できる程度の粉の付着が認められた。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」²⁴⁾

高園産業製 全自動錠剤分包機 ESER 128HS GP (HP-J128HS)

検 体：ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」を Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃
75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：

- ① 排出試験；錠剤カセットからの錠剤の排出状況と錠剤品質への影響を確認するため、錠剤カセットの動作確認用の自動排出装置を用い、各検体を 5000 錠連続で錠剤カセットから排出した。
- ② 分包試験；分包機で自動分包を実施することによる錠剤品質への影響及び分包機内の状況を確認するため、各検体を充填した錠剤カセット分包機の最上段(8 段目)に装着し、1 包あたり 1 錠または 5 錠で分包した(各 50 包)。分包速度は標準(約 50 包/分)とした。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

- ① 排出試験；5000 錠連続排出テストにおいて、全ての検体が錠剤カセットから良好に排出され、錠剤の品質に影響を及ぼす割れ・欠けは確認されなかった。
- ② 分包試験；最上段(8 段目)からの試験において、全ての検体で品質に影響を及ぼす錠剤の割れ・欠けは確認されなかった。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装	1 包あたり 5 錠包装
	8 段目	8 段目
Initial	0/50 包	0/50 包
25℃75%RH・7 日間	0/50 包	0/50 包

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

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(物理化学的变化)

■目的

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下（600～1000lx）
保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- 2) におい：においを確認
- 3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3時間後

(6) 測定回数

各試験 1回(n=1)とした（定量のみ 1回(n=3)）。

(7) 配合割合

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」：1錠
服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」：1錠
服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3時間後
ドネペジル塩 酸塩錠 5mg 「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色のフィルムコーテ ィング錠であった	微黄白色のゼリーに錠 剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに一 部崩壊した錠剤が包ま れていた
		におい		レモン様のおいであ った	同左
		含量 (%)	試験製剤：100.2	99.0	98.7
		残存率 (%)		100.0	99.7
ドネペジル塩 酸塩 OD 錠 5mg「トーフ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の割線入りの口腔 内崩壊錠であった	微黄白色のゼリーに錠 剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨 潤した錠剤が包まれて いた
		におい		レモン様のおいであ った	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.9	98.9	98.3
		残存率 (%)		100.0	99.4
	おくすり 飲めたね いちご味 (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の割線入りの口腔 内崩壊錠であった	紫みの赤色を帯びたゼ リーに錠剤が包まれて いた	紫みの赤色を帯びたゼ リーに膨潤した錠剤が 包まれていた
		におい		いちご様のおいであ った	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.9	99.2	99.0
		残存率 (%)		100.0	99.8
	おくすり 飲めたね チョコレート味 (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の割線入りの口腔 内崩壊錠であった	濃褐色のゼリーに錠剤 が包まれていた	濃褐色のゼリーに膨潤 した錠剤が包まれてい た
		におい		チョコレート様のお いであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.9	99.2	98.3
		残存率 (%)		100.0	99.1

※各薬剤・飲食物との配合変化試験成績は巻末を参照

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」^{25) 26) 27)}

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」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それぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」^{28) 29) 30)}

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第 2 液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規 格：15 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験

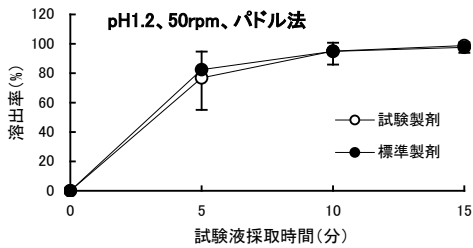
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」³¹⁾

「含量が異なる経口固形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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」を標準剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

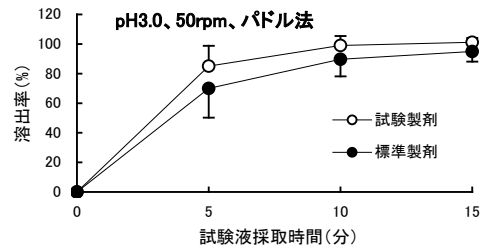
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験剤 : ドネペジル塩酸塩錠3mg「トーワ」

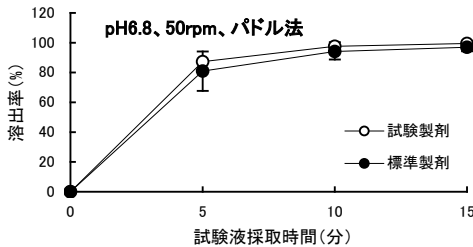
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準剤 : ドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」



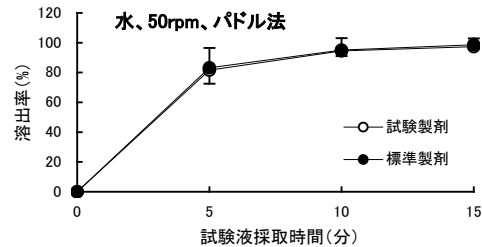
時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	76.8	95.0	98.8
標準偏差	0	21.7	9.1	4.9
標準剤	0	82.4	94.9	97.6
標準偏差	0	12.3	5.8	3.4



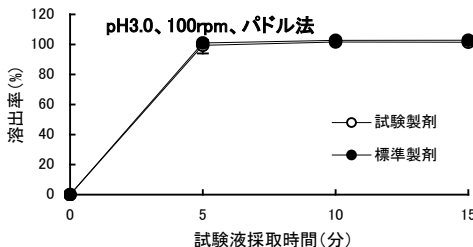
時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	85.1	99.0	101.2
標準偏差	0	13.7	6.4	2.9
標準剤	0	70.0	89.7	95.0
標準偏差	0	19.8	11.6	6.9



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	87.3	97.6	99.5
標準偏差	0	6.8	2.8	1.7
標準剤	0	81.0	94.1	97.0
標準偏差	0	13.3	5.4	2.7



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	81.6	94.5	97.4
標準偏差	0	14.9	8.6	5.5
標準剤	0	83.2	95.1	98.6
標準偏差	0	10.7	4.1	2.2



時間(分)	0	5	10	15
試験剤	0	99.4	101.6	101.5
標準偏差	0	5.4	1.3	1.3
標準剤	0	101.0	102.7	102.8
標準偏差	0	2.0	1.5	1.4

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	98.8	97.6	1.2	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH3.0		101.2	95.0	6.2		適
	pH6.8		99.5	97.0	2.5		適
	水		97.4	98.6	-1.2		適
100	pH3.0		101.5	102.8	-1.3		適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲 (%)	(c) 平均溶出率 ±25%の範囲 (%)	(a)が (b)を 超えた 数	(a)が (c)を 超えた 数	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)							
50	pH1.2	15	88.6 ~ 104.6	83.8 ~ 113.8	73.8 ~ 123.8	0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適
	pH3.0		92.2 ~ 103.0	86.2 ~ 116.2	76.2 ~ 126.2	0	0		適
	pH6.8		97.2 ~ 102.2	84.5 ~ 114.5	74.5 ~ 124.5	0	0		適
	水		82.3 ~ 101.2	82.4 ~ 112.4	72.4 ~ 122.4	1	0		適
100	pH3.0		100.0 ~ 103.8	86.5 ~ 116.5	76.5 ~ 126.5	0	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」と標準製剤(ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

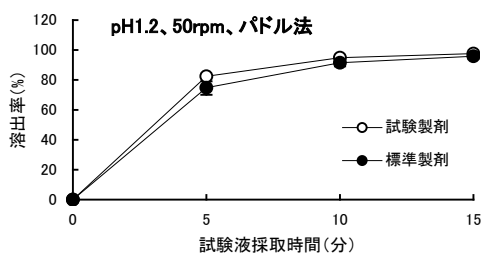
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「トーワ」³²⁾

「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 薬食審審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

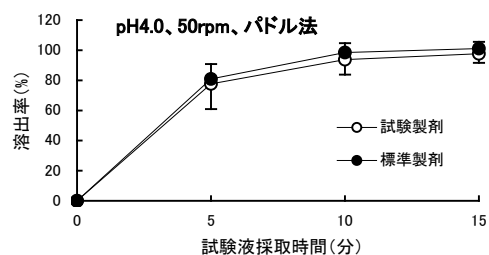
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」

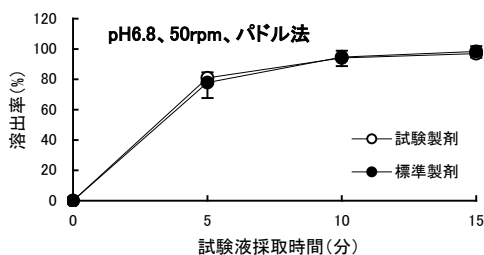
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : 錠剤、5mg



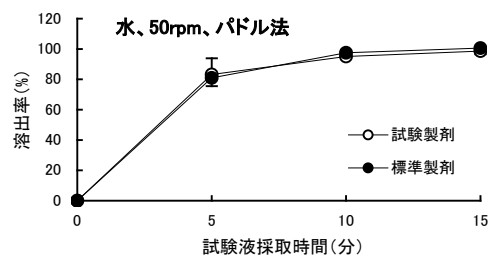
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	82.4	94.9	97.6
標準偏差	0	12.3	5.8	3.4
標準製剤	0	74.8	91.5	95.8
標準偏差	0	4.3	1.9	2.2



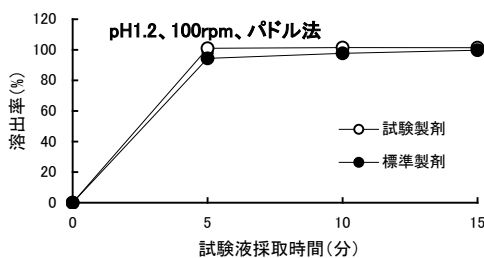
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	77.7	93.8	97.7
標準偏差	0	16.8	10.0	6.1
標準製剤	0	80.9	98.5	101.1
標準偏差	0	9.9	6.2	4.5



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	81.0	94.1	97.0
標準偏差	0	13.3	5.4	2.7
標準製剤	0	77.9	94.7	98.4
標準偏差	0	6.7	4.2	3.5



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	83.2	95.1	98.6
標準偏差	0	10.7	4.1	2.2
標準製剤	0	81.0	97.5	100.6
標準偏差	0	5.5	3.8	4.0



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	101.0	101.5	101.4
標準偏差	0	2.0	1.0	1.0
標準製剤	0	94.4	97.7	99.7
標準偏差	0	3.4	3.1	3.2

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	97.6	95.8	1.8	15分以内に平均85%以上溶出又は、標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	pH4.0		97.7	101.1	-3.4		適
	pH6.8		97.0	98.4	-1.4		適
	水		98.6	100.6	-2.0		適
100	pH1.2		101.4	99.7	1.7		適

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」と、標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「トーワ」³³⁾

「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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたドネペジル塩酸塩錠 5mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

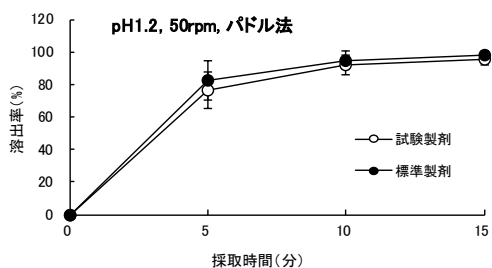
回転数 : 50rpm、100rpm

試験製剤 : ドネペジル塩酸塩錠10mg「トーワ」

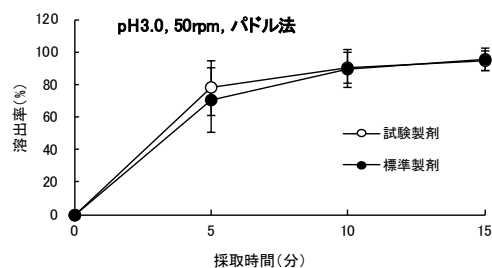
検体数 : n=12

試験法 : バドル法

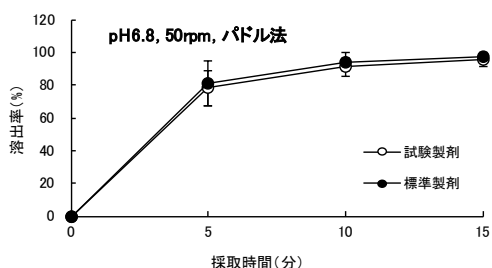
標準製剤 : ドネペジル塩酸塩錠5mg「トーワ」



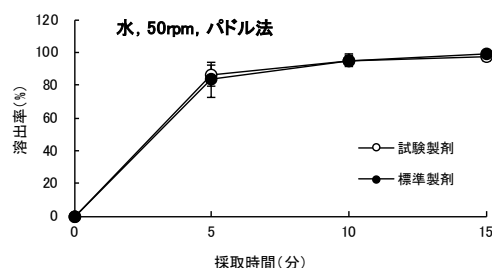
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	76.7	91.9	95.7
標準偏差	0	11.3	6.3	3.8
標準製剤	0	82.4	94.9	97.6
標準偏差	0	12.3	5.8	3.4



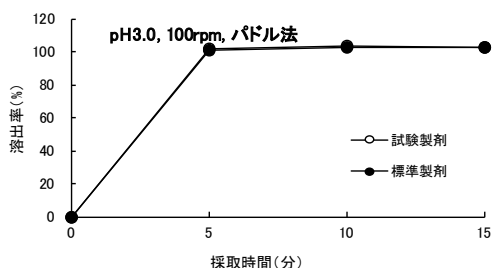
時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	77.7	90.2	94.3
標準偏差	0	16.8	9.3	6.1
標準製剤	0	70.0	89.7	95.0
標準偏差	0	19.8	11.6	6.9



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	78.3	91.1	95.2
標準偏差	0	10.7	5.4	3.9
標準製剤	0	81.0	94.1	97.0
標準偏差	0	13.3	5.4	2.7



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	85.8	95.0	97.0
標準偏差	0	6.7	3.0	1.9
標準製剤	0	83.2	95.1	98.6
標準偏差	0	10.7	4.1	2.2



時間(分)	0	5	10	15
試験製剤	0	101.3	103.5	102.9
標準偏差	0	2.8	2.3	2.2
標準製剤	0	101.0	102.7	102.8
標準偏差	0	2.0	1.5	1.4

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	95.7	97.6	-1.9	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH3.0		94.3	95.0	-0.7		適
	pH6.8		95.2	97.0	-1.8		適
	水		97.0	98.6	-1.6		適
100	pH3.0	102.9	102.8	0.1	適		

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲 (%)	(a)が (b)を 超えた 数	同等性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)					
50	pH1.2	15	84.5 ~ 98.4	80.7 ~ 110.7	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適
	pH3.0		85.3 ~ 102.5	79.3 ~ 109.3	0		適
	pH6.8		84.6 ~ 99.7	80.2 ~ 110.2	0		適
	水		92.5 ~ 99.8	82.0 ~ 112.0	0		適
100	pH3.0	100.4 ~ 107.4	87.9 ~ 117.9	0	適		

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」と標準製剤(ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

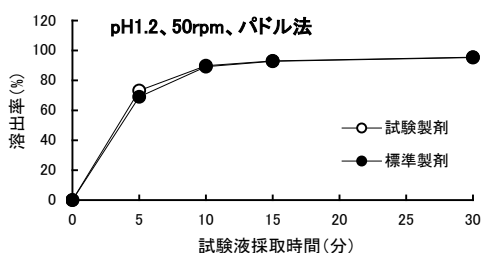
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「トーワ」³⁴⁾

「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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインによりC水準に該当した。

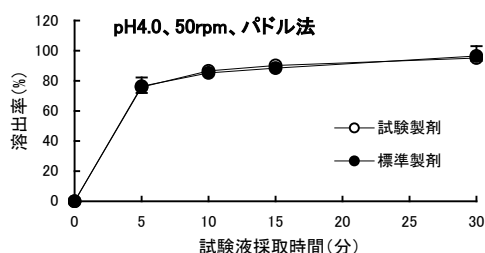
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「トーワ」

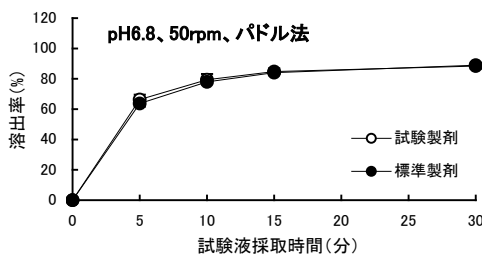
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」



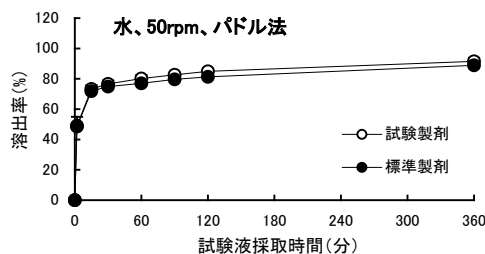
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	73.2	89.8	93.0	95.5
標準偏差	0	4.7	2.0	1.3	1.5
標準製剤	0	69.0	89.2	92.8	95.3
標準偏差	0	5.7	2.4	1.7	1.2



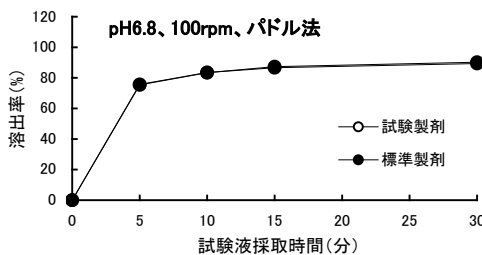
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	75.8	86.6	90.2	95.1
標準偏差	0	3.9	2.3	1.9	1.9
標準製剤	0	76.4	85.2	88.4	96.5
標準偏差	0	5.8	2.0	1.3	6.5



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	66.3	79.4	84.8	88.4
標準偏差	0	4.6	2.8	1.6	1.7
標準製剤	0	63.7	78.0	84.1	89.0
標準偏差	0	5.9	5.2	2.8	1.3



時間(分)	0	2	15	30	60	90	120	360
試験製剤	0	49.1	73.3	76.6	80.2	82.6	84.9	91.5
標準偏差	0	5.8	2.5	2.3	2.3	1.5	1.7	2.4
標準製剤	0	48.5	71.9	74.9	77.0	79.6	81.3	88.9
標準偏差	0	3.2	2.4	1.7	1.2	1.1	1.0	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	75.4	83.4	87.3	90.2
標準偏差	0	1.3	1.3	1.5	1.7
標準製剤	0	75.7	83.5	86.6	89.4
標準偏差	0	0.5	1.9	1.1	1.3

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f ₂ 値	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤				
50	pH1.2	15	93.0	92.8	0.2	75.2	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH4.0	15	90.2	88.4	1.8			適
	pH6.8	5	66.3	63.7	2.6		標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		15	84.8	84.1	0.7			適
	水	30	76.6	74.9			f ₂ 値が50以上	適
		60	80.2	77.0				
		90	82.6	79.6				
	120	84.9	81.3					
100	pH6.8	15	87.3	86.6	0.7		試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	適

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲 (%)	(a)が (b)を 超えた 数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	pH1.2	15	91.1 ~ 94.9	78.0 ~ 108.0	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適
	pH4.0		86.4 ~ 93.2	75.2 ~ 105.2	0		適
	pH6.8		82.7 ~ 87.6	69.8 ~ 99.8	0		適
	水	120	82.8 ~ 88.1	69.9 ~ 99.9	0		適
100	pH6.8	15	83.9 ~ 89.4	72.3 ~ 102.3	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「トーワ」と、標準製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

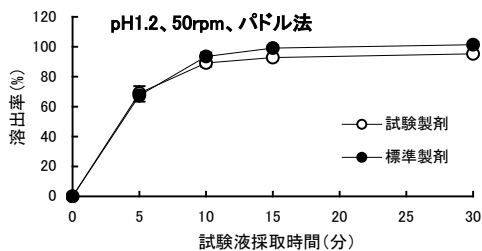
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「トーワ」³⁵⁾

「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 薬食審審査発第 1124004 号)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を行った。

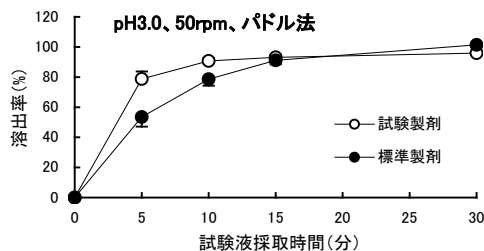
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH3.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」

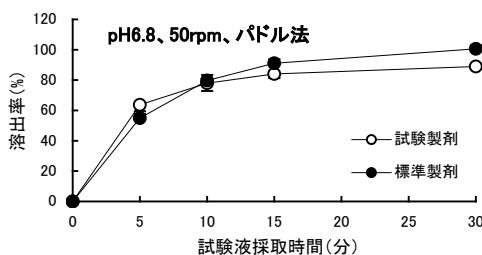
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : OD錠、5mg



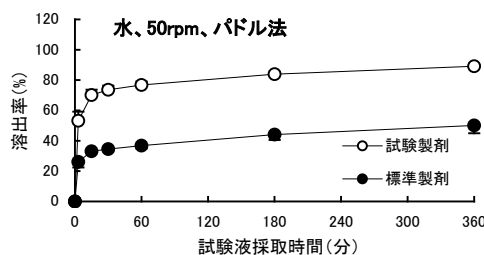
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	69.0	89.2	92.8	95.3
標準偏差	0	5.7	2.4	1.7	1.2
標準製剤	0	67.5	93.5	99.1	101.4
標準偏差	0	6.2	2.7	1.8	1.8



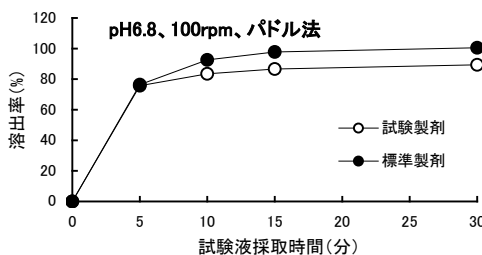
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	78.8	90.7	93.1	95.9
標準偏差	0	4.9	2.0	1.3	0.9
標準製剤	0	53.5	78.6	91.1	101.4
標準偏差	0	6.4	4.3	2.6	1.2



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	63.7	78.0	84.1	89.0
標準偏差	0	5.9	5.2	2.8	1.3
標準製剤	0	54.9	79.7	91.1	100.6
標準偏差	0	4.6	3.7	2.6	2.3



時間(分)	0	3	15	30	60	180	360
試験製剤	0	53.2	70.1	73.6	76.8	83.9	89.1
標準偏差	0	6.0	3.6	2.8	2.3	1.5	1.2
標準製剤	0	26.1	33.1	34.5	36.8	44.1	50.1
標準偏差	0	3.7	1.2	1.4	1.8	3.6	5.1



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	75.7	83.5	86.6	89.4
標準偏差	0	0.5	1.9	1.1	1.3
標準製剤	0	76.4	92.6	97.8	100.5
標準偏差	0	2.8	2.6	2.8	3.0

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	92.8	99.1	-6.3	15分以内に平均85%以上溶出又は、標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適
	pH3.0		93.1	91.1	2.0		適
	pH6.8		84.1	91.1	-7.0		適
	水	3	53.2	26.1	27.1	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	不適
		360	89.1	50.1	39.0		
100	pH6.8	15	86.6	97.8	-11.2	15分以内に平均85%以上溶出又は、標準製剤の平均溶出率の±15%以内	適

(n=12)

上記の結果より、一部の試験条件で溶出挙動の判定基準に適合しない差が認められたが、健康成人志願者を被験者として生物学的同等性試験を実施した結果、ヒトの薬物動態で生物学的同等性が確認された。このことから、ガイドラインで「溶出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」と述べられている通り、この溶出挙動の差は、ヒトの薬物動態に反映されず、問題ないものとする。

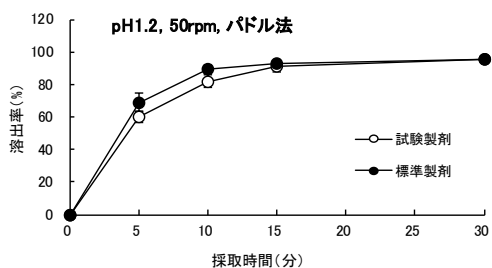
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「トーワ」³⁶⁾

「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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたドネペジル塩酸塩錠 5mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインによりB水準に該当した。

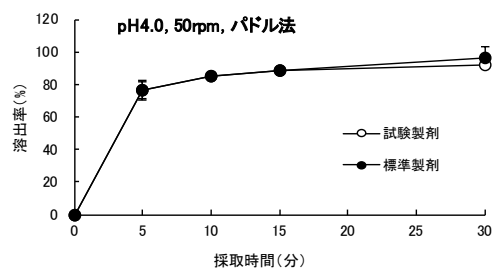
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : ドネペジル塩酸塩OD錠10mg「トーワ」

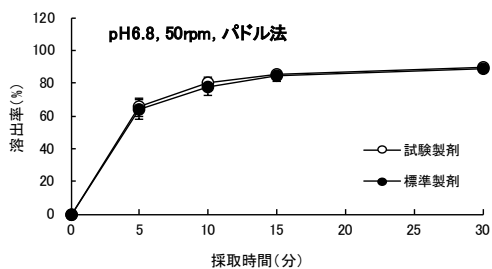
検体数 : n=12
 試験法 : バドル法
 標準製剤 : ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「トーワ」



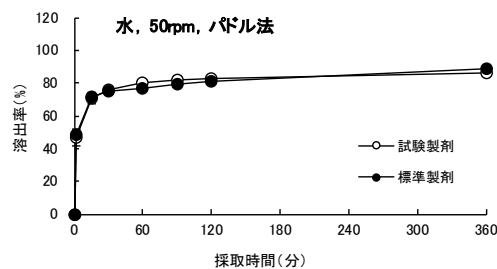
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	60.0	82.0	90.9	95.5
標準偏差	0	3.5	3.8	3.4	1.0
標準製剤	0	69.0	89.2	92.8	95.3
標準偏差	0	5.7	2.4	1.7	1.2



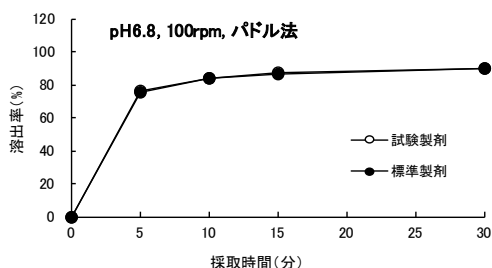
時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	76.4	85.3	88.2	91.9
標準偏差	0	5.5	1.1	0.6	0.6
標準製剤	0	76.4	85.2	88.4	96.5
標準偏差	0	5.8	2.0	1.3	6.5



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	65.2	80.0	85.4	89.3
標準偏差	0	5.3	2.6	1.3	1.0
標準製剤	0	63.7	78.0	84.1	89.0
標準偏差	0	5.9	5.2	2.8	1.3



時間(分)	0	2	15	30	60	90	120	360
試験製剤	0	46.5	70.5	76.1	79.8	82.0	82.8	86.3
標準偏差	0	4.5	3.1	1.8	1.4	2.1	1.4	1.7
標準製剤	0	48.5	71.9	74.9	77.0	79.6	81.3	88.9
標準偏差	0	3.2	2.4	1.7	1.2	1.1	1.0	1.5



時間(分)	0	5	10	15	30
試験製剤	0	76.2	84.1	87.3	89.7
標準偏差	0	1.5	1.4	1.2	1.5
標準製剤	0	75.7	83.5	86.6	89.4
標準偏差	0	0.5	1.9	1.1	1.3

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	f ₂ 値	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤				
50	pH1.2	15	90.9	92.8	-1.9	81.8	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	適
	pH4.0	15	88.2	88.4	-0.2			適
	pH6.8	5	65.2	63.7	1.5		標準製剤の平均溶出率の±10%以内	適
		15	85.4	84.1	1.3			適
	水	30	76.1	74.9			f ₂ 値が50以上	適
		60	79.8	77.0				
		90	82.0	79.6				
120		82.8	81.3					
100	pH6.8	15	87.3	86.6	0.7	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出	適	

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

試験条件			(a) 最小値～ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の範囲 (%)	(a)が (b)を 超えた 数	同等性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)					
50	pH1.2	15	85.7 ~ 95.0	75.9 ~ 105.9	0	最終比較時点における個々の溶出率について、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	適
	pH4.0	15	87.1 ~ 88.9	73.2 ~ 103.2	0		適
	pH6.8	15	83.5 ~ 87.9	70.4 ~ 100.4	0		適
	水	120	80.0 ~ 85.0	67.8 ~ 97.8	0		適
100	pH6.8	15	85.7 ~ 89.3	72.3 ~ 102.3	0		適

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「トーワ」と標準製剤(ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

日局「ドネペジル塩酸塩錠」の確認試験による

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

日局「ドネペジル塩酸塩錠」の定量法による

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

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

DNP1、DPMI、Donepezil benzyl bromide、Dehydrodeoxy donepezil、Deoxy donepezil、N 酸化体

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・効果

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

1) 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

2) 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

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

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

2. 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3 mgから開始し、1～2週間後に5 mg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、5 mgで4週間以上経過後、10 mg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3 mgから開始し、1～2週間後に5 mgに増量し、経口投与する。5 mgで4週間以上経過後、10 mgに増量する。なお、症状により5 mgまで減量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

2) 10 mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

3) 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

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

承認条件

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

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

タクリン、リバスチグミン、ガランタミン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁷⁾

アセチルコリンエステラーゼによるアセチルコリンの加水分解を可逆的に阻害することにより、薬効を示すと考えられる。

(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

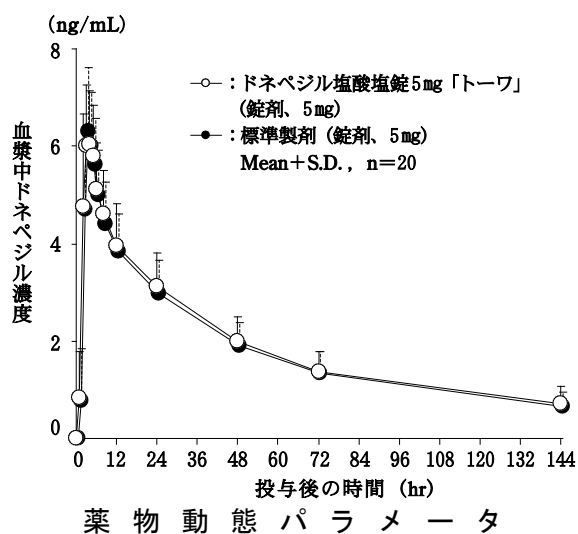
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

ドネペジル塩酸塩錠 5 mg 「トーワ」³⁸⁾

ドネペジル塩酸塩錠 5 mg 「トーワ」と標準製剤を、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 5 mg）健康成人男子（n=20）に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₄₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 5 mg 「トーワ」 (錠剤、5 mg)	272.8 ± 64.8	6.435 ± 1.137	3.5 ± 1.0	66.9 ± 20.2
標準製剤 (錠剤、5 mg)	262.0 ± 64.5	6.556 ± 1.322	3.2 ± 0.7	65.1 ± 16.7

(Mean ± S.D., n=20)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

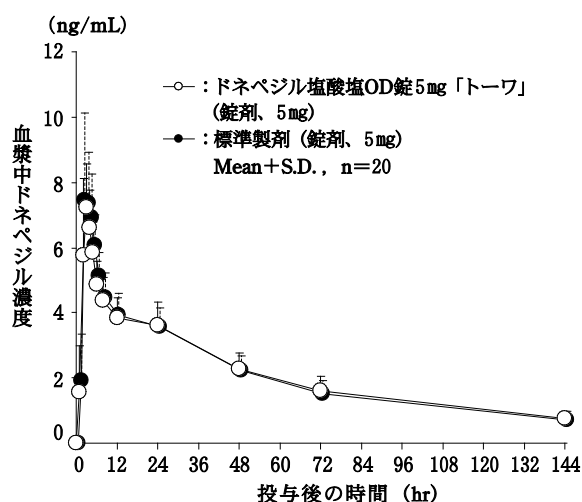
パラメータ	AUC ₁₄₄	Cmax
平均値の差	log(1.0452)	log(0.9861)
平均値の差の90%信頼区間	log(1.0010)～log(1.0913)	log(0.9471)～log(1.0268)

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。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「トーワ」³⁹⁾

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「トーワ」と標準製剤を、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）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用（n=20）及び水で服用（n=19））して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 水なしで服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₄₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg 「トーワ」 (錠剤、5mg)	302.7±59.0	7.597±1.326	2.7±0.7	60.61±13.60
標準製剤 (錠剤、5mg)	298.4±57.9	8.148±1.948	2.6±0.7	59.91±15.70

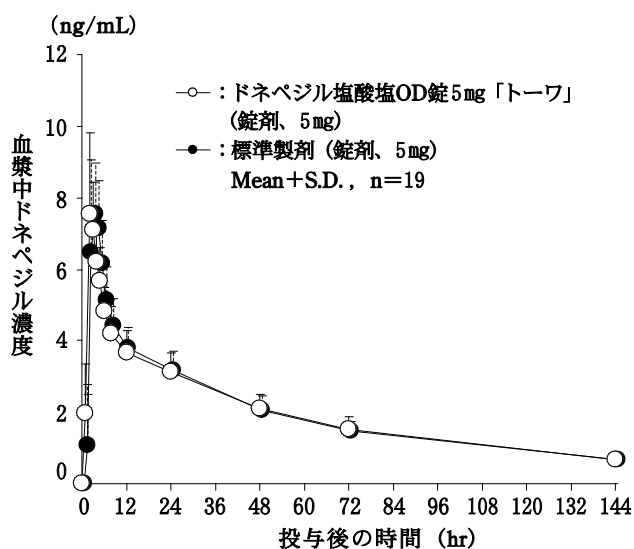
(Mean±S.D., n=20)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₁₄₄	Cmax
平均値の差	log(1.0139)	log(0.9435)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9932)～log(1.0350)	log(0.8931)～log(0.9967)

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) 水で服用



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₄₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩OD錠5mg 「トーフ」 (錠剤、5mg)	280.1±48.7	7.916±1.817	2.5±0.8	61.5±15.0
標準製剤 (錠剤、5mg)	280.3±41.6	8.208±1.579	2.7±0.7	60.5±11.6

(Mean±S.D., n=19)

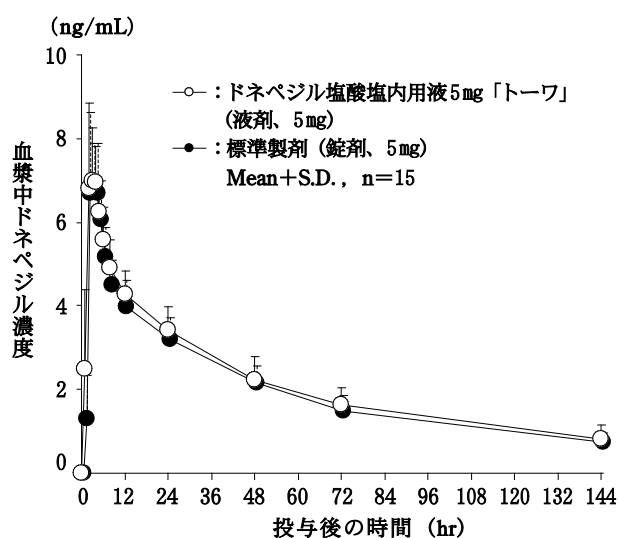
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₁₄₄	Cmax
平均値の差	log(1.0025)	log(0.9649)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9710)～log(1.0351)	log(0.9165)～log(1.0159)

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。

ドネペジル塩酸塩内用液 5 mg 「トーワ」⁴⁰⁾

ドネペジル塩酸塩内用液 5 mg 「トーワ」 1 包(2.5mL)と標準製剤 1 錠(ドネペジル塩酸塩として 5 mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子(n=15)に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₁₄₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩内用液 5 mg 「トーワ」 (液剤、5 mg)	308.8 ± 63.7	7.581 ± 1.515	3.1 ± 0.7	64.17 ± 15.07
標準製剤 (錠剤、5 mg)	286.5 ± 53.8	7.478 ± 1.383	2.7 ± 0.7	59.77 ± 9.82

(Mean ± S.D., n=15)

両剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₁₄₄	Cmax
平均値の差	log(1.0775)	log(1.0087)
平均値の差の 90%信頼区間	log(1.0410) ~ log(1.1153)	log(0.9531) ~ log(1.0676)

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

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「トーワ」³⁸⁾

kel : $0.01113 \pm 0.00282 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「トーワ」³⁹⁾

1) 水なしで服用

kel : $0.01190 \pm 0.00221 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

2) 水ありで服用

kel : $0.01181 \pm 0.00247 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

ドネペジル塩酸塩内用液 5mg 「トーワ」⁴⁰⁾

kel : $0.01132 \pm 0.00245 \text{hr}^{-1}$ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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

該当資料なし

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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1)を参照

(3) 乳汁への移行性

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

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

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。

(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

VIII. 13. 過量投与の項を参照

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)

【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・効果に関連する使用上の注意とその理由

【効能・効果に関連する使用上の注意】

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

1) 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

2) 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。

両効能共通

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

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

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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

2) 10 mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。

3) 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)】

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

1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者 [迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。]

2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者 [胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。]

3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者 [気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。]

4) 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者 [線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック) 等があらわれることがあるので、特に心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) を有する患者や電解質異常 (低カリウム血症等) のある患者等では、観察を十分に行うこと。
- 2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。
- 3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬 (ガランタミン等) と併用しないこと。
- 6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック) 等があらわれることがあるので、特に心疾患 (心筋梗塞、弁膜症、心筋症等) を有する患者や電解質異常 (低カリウム血症等) のある患者等では、観察を十分に行うこと。
- 2) レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。
- 3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 4) 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 5) 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬 (ガランタミン等) と併用しないこと。
- 6) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。
- 7) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

7. 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。

(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

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		
キニジン硫酸塩水和物 等		併用薬剤のチトクロームP450 (CYP2D6) 阻害作用による。
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン 等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクロームP450 (CYP3A4) の誘導による。

中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩 等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物 等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- (1) QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、失神：QT 延長、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、失神があらわれ、心停止に至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 心筋梗塞、心不全：心筋梗塞、心不全があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血：本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 肝炎、肝機能障害、黄疸：肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 脳性発作、脳出血、脳血管障害：脳性発作 (てんかん、痙攣等)、脳出血、脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 錐体外路障害：寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (7) 悪性症候群 (Syndrome malin)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電

解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

- (8) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- (9) **呼吸困難**：呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (10) **急性膵炎**：急性膵炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (11) **急性腎障害**：急性腎障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (12) **原因不明の突然死**
- (13) **血小板減少**：血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	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 上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇、Al-P 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 上昇、尿失禁、頻尿、尿閉
血液	白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血
その他	CK (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、アミラーゼ 上昇、尿アミラーゼ上昇、けん怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少、顔 面紅潮、脱力感、胸痛、発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(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

添付文書より抜粋

【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

その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒感

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

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

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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 10 mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。]
- 2) 授乳中の女性への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

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

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

14. 適用上の注意

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg 「トーワ」

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg 「トーワ」

適用上の注意

- 1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 服用時：
 - (1) 本剤は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
 - (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg 「トーワ」

適用上の注意

- 1) 投与経路：内服のみに使用させること。
- 2) 薬剤交付時：包装のまま服用しないように指導すること。

15. その他の注意

その他の注意

- 1) 外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に 6 ヶ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 5 mg 群 1.0% (2/198 例)、ドネペジル塩酸塩 10 mg 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 5 mg 群 1.9% (4/208 例)、ドネペジル塩酸塩 10 mg 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 5 mg 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 (5 mg 及び 10 mg) 群 1.7%、プラセボ群 1.1% であったが、統計学的な有意差はなかった。
- 2) 動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

該当資料なし

(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：劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：毒薬

毒薬：1個中ドネペジルとして9.12mg以下を含有するもの及び0.456%以下を含有する細粒剤は劇薬である。

2. 有効期間又は使用期限

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/10mg「トーワ」

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」

使用期限：5年(外箱、ラベルに記載)

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

使用期限：3年(外箱及び分包に記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」

注意

誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないこと。

小児の手の届かない所に保管すること。

5. 承認条件等

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

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

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」	PTP 包装	14 錠(14 錠×1)、28 錠(14 錠×2)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」	PTP 包装	56 錠(14 錠×4)、140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	100 錠
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」	PTP 包装	56 錠(14 錠×4)
	バラ包装	100 錠
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーワ」	PTP 包装	14 錠(14 錠×1)、28 錠(14 錠×2)
	バラ包装	100 錠
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	PTP 包装	56 錠(14 錠×4)、140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	100 錠
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」	PTP 包装	56 錠(14 錠×4)、140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	100 錠
ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」	分包包装	1.5mL×14 包
ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーワ」	分包包装	2.5mL×28 包
ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」	分包包装	5mL×14 包

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーフ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーフ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーフ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バラ包装	瓶、蓋 : ポリエチレン
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーフ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔 ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーフ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔 ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「トーフ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔 ピロー : アルミ・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶、蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーフ」	分包包装	分包 : ポリエステル・アルミ・ ポリエチレンラミネートフィルム
ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーフ」	分包包装	分包 : ポリエステル・アルミ・ ポリエチレンラミネートフィルム
ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーフ」	分包包装	分包 : ポリエステル・アルミ・ ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg、アリセプト D 錠 3mg、
アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト
内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg

同効薬 : 該当しない

9. 国際誕生年月日

1996 年 11 月 25 日

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	備考
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」	2011年7月15日	22300AMX00856000	
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」	2011年7月15日	22300AMX00855000	
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01440000	
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーワ」	2011年7月15日	22300AMX00858000	
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	2011年7月15日	22300AMX00857000	
ドネペジル塩酸 OD 錠 10mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01441000	
ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」	2012年2月15日	22400AMX00252000	
ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーワ」	2012年2月15日	22400AMX00604000	
ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」	2013年8月15日	22500AMX01585000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」	2011年11月28日	
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」	2011年11月28日	
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」	2013年12月13日	
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーワ」	2011年11月28日	
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	2011年11月28日	
ドネペジル塩酸 OD 錠 10mg「トーワ」	2013年12月13日	
ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」	2012年6月22日	
ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーワ」	2012年6月22日	
ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」	2013年12月13日	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg「トーワ」

効能・効果、用法・用量変更・追加年月日：2013年6月26日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

	旧	新
効能・効果	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	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
用法・用量	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。	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。 <u>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。</u>

ドネペジル塩酸塩錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」、ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg/5mg/10mg「トーワ」

効能・効果、用法・用量変更・追加年月日：2019年3月27日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

	旧	新
効能・効果	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	アルツハイマー型認知症 <u>及びレビー小体型認知症</u> における認知症症状の進行抑制

用法・用量	<p>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、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。</p>	<p><u>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</u></p> <p>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、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。</p> <p><u>レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制</u></p> <p><u>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。</u></p>
-------	---	--

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

製品名	HOT 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
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「トーワ」	121097201	1190012F1239	622109701
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「トーワ」	121098901	1190012F2235	622109801
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「トーワ」	122799401	1190012F5234	622279901
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「トーワ」	121099601	1190012F3207	622109901
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	121100901	1190012F4203	622110001
ドネペジル塩酸 OD 錠 10mg「トーワ」	122800701	1190012F6249	622280001
ドネペジル塩酸塩内用液 3mg「トーワ」	121421501	1190012S1024	622142101
ドネペジル塩酸塩内用液 5mg「トーワ」	121422201	1190012S2020	622142201
ドネペジル塩酸塩内用液 10mg「トーワ」	122798701	1190012S3035	622279801

17. 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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 3mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 5mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 10mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 3mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 5mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 10mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(内用液 3mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(内用液 5mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(内用液 10mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 3mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(OD 錠 5mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(内用液 3mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(内用液 10mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：苛酷試験(内用液 3mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：苛酷試験(内用液 10mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 3mg)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 5mg)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 10mg)
- 19) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 3mg)
- 20) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 5mg)
- 21) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 10mg)
- 22) 東和薬品株式会社 社内資料：分割後の安定性試験(錠 10mg)
- 23) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製) (OD 錠 3mg/5mg/10mg)
- 24) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(高園産業製) (OD 錠 10mg)
- 25) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 3mg)
- 26) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 5mg)
- 27) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 10mg)
- 28) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 3mg)
- 29) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 5mg)
- 30) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 10mg)
- 31) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 3mg)
- 32) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 5mg)
- 33) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 10mg)
- 34) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 3mg)

-
- 35) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD錠 5mg)
 - 36) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD錠 10mg)
 - 37) グッドマン・ギルマン薬理書 第12版, 297, 2013
 - 38) 高野 和彦ほか：医学と薬学, 66(2), 295, 2011
 - 39) 松木 俊二ほか：医学と薬学, 66(2), 277, 2011
 - 40) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(内用液 5mg)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」 配合変化試験成績

配合変化試験

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」の各剤との配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

なお、本品には 3mg 製剤、5mg 製剤及び 10mg 製剤があるが、容れ目違いの製剤であり、中身は全く同一のものであることから、配合薬及び飲食物との配合変化については 5mg 製剤を用いて評価を行った。

試験方法：本剤2.5mLまたは5mLに配合薬または飲食物を加えて混合し、検体とした。
混合後の検体は、室内散光下・室温で保存した。

検 体：ドネペジル塩酸塩内用液5mg「トーワ」

試 験 日：2012年3月、2013年8月

測定項目		測定方法	測定時期
性状	外観(色調)	室内散光下、目視	配合直後、2時間後、4時間後及び24時間後
	におい	官能評価	
pH		pH測定法	
含量(残存率)		液体クロマトグラフィー	

1. 液体製剤との配合

分類	配合薬			配合結果					
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
抗てんかん剤	ザロンチンシロップ5% (第一三共)	エトスクシミド	本剤：2.5mL 配合薬：10mL	外観	だいたい色～だいたい赤色澄明の粘性の液	帯黄赤色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい	芳香	特異な芳香	同左	同左	同左
				pH		5.6	5.6	5.6	5.5
				残存率 (%)		100.0	100.0	99.3	99.0
	デバケンシロップ5% (協和発酵キリン)	バルプロ酸ナトリウム	本剤：2.5mL 配合薬：10mL	外観	赤色澄明	赤桃色の懸濁液	同左	同左	同左
				におい	パイナップル臭	パイナップルよのにおい	同左	同左	同左
				pH	7.0～7.8	6.7	6.7	6.8	6.6
				残存率 (%)		100.0	101.2	100.7	100.5
	ガバペンシロップ5% (ファイザー)	ガバペンチン	本剤：2.5mL 配合薬：10mL	外観	無色～微黄色澄明の液	無色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい	芳香	イチゴよのにおい	同左	同左	同左
				pH	5.8～7.8	6.2	6.1	6.2	6.1
				残存率 (%)		100.0	99.1	99.9	99.3

分類	配合薬			配合結果					
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
催眠鎮静剤・抗不安剤	セルシン シロップ0.1% (武田薬品)	ジアゼパム	本剤：2.5mL 配合薬：5mL	外観	無色澄明のシロップ液	無色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい	果実よりの芳香	果実よりの芳香	同左	同左	同左
				pH		5.4	5.4	5.4	5.3
				残存率 (%)		100.0	99.6	97.9	99.4
	フェノバル エリキシル0.4% (藤永第一三共)	フェノバルビ タール	本剤：2.5mL 配合薬：10mL	外観	桃紅色澄明な液	桃紅色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい	芳香	イチゴシロップよりの芳香	同左	同左	同左
				pH		4.3	4.3	4.3	4.3
				残存率 (%)		100.0	100.4	99.5	100.1
	トリクロ リール シロップ10% (アルフレッサ ファーマ)	トリクロ ホスナト リウム	本剤：2.5mL 配合薬：10mL	外観	橙色澄明	橙色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい	バニリン様のにおい	バニラよりのにおい	同左	同左	同左
				pH	6.0~6.5	6.1	6.1	6.2	6.0
				残存率 (%)		100.0	99.6	98.5	98.2
精神神経用剤	ニュー レプチル 内服液1% (塩野義)	プロペリ シアジン	本剤：2.5mL 配合薬：3mL	外観	帯緑黄色澄明の液	黄色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい		わずかに特異な芳香	同左	同左	同左
				pH	3.0~4.5	3.9	3.9	3.9	3.9
				残存率 (%)		100.0	101.2	100.1	100.6
	セレネース 内服液0.2% (大日本住友)	ハロペリ ドール	本剤：2.5mL 配合薬：3mL	外観	無色ほとんど澄明の液	無色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい		無し	同左	同左	同左
				pH	約3.5	3.5	3.5	3.6	3.6
				残存率 (%)		100.0	100.1	100.2	99.2
	リスペリドン 内服液1mg/mL 「トーワ」 (東和薬品)	リスペリ ドン	本剤：2.5mL 配合薬：3mL	外観	無色澄明の液	無色の澄明な液	同左	同左	同左
				におい		無し	同左	同左	同左
				pH	2.0~4.0	3.5	3.5	3.5	3.4
				残存率 (%)		100.0	100.2	100.4	100.4

分類	配合薬			配合結果					
	品名 (メーカー)	成分名	配合量		配合前* (配合薬)	配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
精神 神経 用 剤	リスペリドン 内用液1mg/mL 「ヨシトミ」 (田辺三菱製薬)	リスペリ ドン	本剤： 5mL 配合薬： 6mL	外観	無色透明な液	無色の 澄明な液	同左	同左	同左
				におい	無し	無し	同左	同左	同左
				pH	2.0~3.0	2.9	2.9	2.9	2.9
			本剤：2.5mL 配合薬：3mL	残存率 (%)		100.0	98.4	100.2	100.5
	エビリファイ 内用液0.1% (大塚製薬)	アリピプ ラゾール	本剤： 2.5mL 配合薬： 12mL	外観	無色澄明の液	無色の 澄明な液	同左	同左	同左
				におい	芳香	特異な芳香	同左	同左	同左
				pH	2.7~3.5	3.3	3.3	3.3	3.2
			残存率 (%)		100.0	100.5	99.4	101.3	
下 剤・ 浣 腸 剤	センノサイド 内用液2.4% (大正薬品一 テバ製薬)	センノシ ド	本剤： 2.5mL 配合薬： 1mL	外観	暗褐色の液	暗褐色の懸濁液	同左	同左	同左
				におい		特異な芳香	同左	同左	同左
				pH		5.5	5.5	5.5	5.5
			残存率 (%)		100.0	99.7	99.4	100.0	

*：製品の添付文書情報より記載

2. 飲食物との配合

分類	配合物		配合結果				
	品名 (メーカー)	配合量		配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
飲 料	天然水 (サントリーフーズ)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	無色透明の液	同左	同左	同左
			におい	無し	同左	同左	同左
			pH	5.1	5.1	5.1	5.1
			残存率 (%)	100.0	99.4	100.1	100.5
	お〜いお茶 (伊藤園)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	帯黄微緑色の懸濁液	微黄色透明の液、上層及び下層に暗黄緑色の析出物が浮遊していた	微黄色透明の液、下層に暗黄緑色の析出物が沈殿していた	同左
			におい	緑茶のにおい	同左	同左	同左
			pH	5.7	5.8	5.8	6.0
			残存率 (%)	100.0	99.2	98.7	99.2
	健康ミネラルむぎ茶 (伊藤園)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	暗い灰みの黄赤色の澄明な液	同左	同左	同左
			におい	麦茶のにおい	同左	同左	同左
			pH	6.4	6.5	6.6	6.7
			残存率 (%)	100.0	95.8	99.3	99.5
	午後の紅茶 (ストレート) (キリンビバレッジ)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	褐色の懸濁液	黄褐色透明の液、上層及び下層に褐色の析出物が浮遊していた	黄褐色透明の液、下層に褐色の析出物が沈殿していた	同左
			におい	紅茶のにおい	同左	同左	同左
			pH	5.0	4.9	4.9	4.8
			残存率 (%)	100.0	99.6	100.0	100.6
サントリー烏龍茶 (サントリーフーズ)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	暗い灰みの黄赤色の澄明な液	明るい灰みの黄赤色の澄明な液で、暗い灰みの黄赤色の浮遊物があった	明るい灰みの黄赤色の澄明な液で、暗い灰みの黄赤色の沈殿があった	同左	
		におい	烏龍茶のにおい	同左	同左	同左	
		pH	5.7	5.7	5.7	5.7	
	本剤：5mL 配合物：40mL	残存率 (%)	100.0	99.5	99.5	100.2	
ポカリスエット (大塚製薬)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	わずかに白色に懸濁した液	同左	同左	同左	
		におい	グレープフルーツのにおい	同左	同左	同左	
		pH	3.7	3.7	3.6	3.7	
		残存率 (%)	100.0	100.5	100.0	100.8	

分類	配 合 物		配 合 結 果				
	品 名 (メーカー)	配合量		配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
飲 料	なっちゃん オレンジ (サントリーフーズ)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	あざやかな黄赤色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	オレンジようのにおい	同左	同左	同左
			pH	3.6	3.6	3.6	3.6
			残存率 (%)	100.0	97.3	100.5	100.3
	なっちゃん りんご (サントリーフーズ)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	微黄色のわずかに懸濁した液	同左	同左	同左
			におい	りんごようのにおい	同左	同左	同左
			pH	3.5	3.5	3.5	3.5
			残存率 (%)	100.0	100.0	99.9	100.2
	野菜生活 (カゴメ)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	橙色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	野菜ジュースのにおい	同左	同左	同左
			pH	4.1	4.0	4.0	4.0
			残存率 (%)	100.0	99.9	98.0	100.3
	ウィダーinゼリー (森永製菓)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	微黄色でわずかに懸濁した液	同左	同左	同左
			におい	マスカットのにおい	同左	同左	同左
			pH	3.8	3.8	3.8	3.8
			残存率 (%)	100.0	102.0	101.0	101.4
	明治おいしい牛乳 (明治乳業)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	白色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	牛乳のにおい	同左	同左	同左
			pH	6.4	6.5	6.4	6.5
			残存率 (%)	100.0	99.5	99.0	98.9
ヤクルト (ヤクルト)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	橙白色の懸濁液	同左	同左	同左	
		におい	ヤクルトのにおい	同左	同左	同左	
		pH	3.7	3.7	3.7	3.7	
		残存率 (%)	100.0	100.7	99.9	100.1	

分類	配 合 物		配 合 結 果				
	品 名 (メーカー)	配合量		配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
飲 料	ネスカフェ ゴールドブレンド (ネスレ日本)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	暗褐色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	コーヒーのにおい	同左	同左	同左
			pH	4.9	4.8	4.7	4.8
			残存率 (%)	100.0	100.1	99.5	100.5
食 品	あさげ (永谷園)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	帯白褐色の懸濁液、みそ汁由来の浮遊物があった	橙色の懸濁液、みそ汁由来の沈殿物があった	同左	同左
			におい	みそのにおい	同左	同左	同左
			pH	5.6	5.5	5.6	5.5
			残存率 (%)	100.0	101.5	101.2	102.6
	十勝ヨーグルト (明治乳業)	本剤： 2.5mL 配合物： 20mL	外観	白色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	ヨーグルトのにおい	同左	同左	同左
			pH	4.0	4.0	4.0	4.0
			残存率 (%)	100.0	101.9	97.9	97.8
	味の素KKおかゆ 白がゆ (味の素)	本剤： 2.5mL 配合物： 20cc	外観	白色の懸濁液の中に米粒が混濁していた	同左	同左	同左
			におい	おかゆのにおい	同左	同左	同左
			pH	6.1	6.2	6.3	6.3
			残存率 (%)	100.0	98.2	98.7	98.8
	Big プッチンプリン (グリコ乳業)	本剤： 2.5mL 配合物： 20cc	外観	黄白色の粘稠な懸濁液	同左	同左	同左
			におい	プリンのおい	同左	同左	同左
			pH	6.4	6.4	6.4	6.4
			残存率 (%)	100.0	98.4	98.6	99.8
ハーゲンダッツ バニラ (ハーゲンダッツ ジャパン)	本剤： 2.5mL 配合物： 20cc	外観	微黄白色の懸濁液	同左	同左	同左	
		におい	バニラよのにおい	同左	同左	同左	
		pH	6.3	6.3	6.3	6.3	
	本剤：5mL 配合物：40cc	残存率 (%)	100.0	100.5	98.6	97.4	

分類	配合物		配合結果				
	品名 (メーカー)	配合量		配合直後	2時間後	4時間後	24時間後
食品	エンシュア・リキッド (バニラ) (アボットジャパン)	本剤： 2.5mL 配合物： 20cc	外観	帯白淡褐色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	特異な芳香	同左	同左	同左
			pH	6.3	6.4	6.4	6.3
			残存率 (%)	100.0	99.6	98.5	99.0
	ラコールNF配合 経腸用液 (ミルクフレーバー) (大塚製薬)	本剤： 2.5mL 配合物： 20cc	外観	帯白褐色の懸濁液	同左	同左	同左
			におい	特異な芳香	同左	同左	同左
			pH	6.4	6.4	6.4	6.4
			残存率 (%)	100.0	99.7	99.7	98.1

ドネペジル塩酸塩内用液 3mg/5mg/10mg「トーワ」 分包品の排出性

試験方法

- (1) 分包品の開封口をハサミで切り、絞り出した内用液剤の質量(g)を測定する。
- (2) 予め測定した密度(g/mL)から内用液剤の排出量(mL)を算出する。(密度=1.143)
1回10包につき排出量を測定し、その平均排出量(mL)を求める。
試験は、各分包品、3ロット2回行った。

結果

3mg(1.5mL)分包品、5mg(2.5mL)及び10mg(5mL)分包品共に、良好な排出性を示した。

	3mg(1.5mL)分包品	5mg(2.5mL)分包品	10mg(5mL)分包品
平均排出量	1.490～1.521mL	2.490～2.508mL	5.009～5.102mL

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号