

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

日本薬局方ドネペジル塩酸塩細粒

ドネペジル 塩酸塩細粒 **0.5%**「アメル」
ドネペジル 塩酸塩OD錠 **3 mg**「アメル」
ドネペジル 塩酸塩OD錠 **5 mg**「アメル」
ドネペジル 塩酸塩OD錠 **10 mg**「アメル」

DONEPEZIL HCl Tab.・ODTab.・Fine Gran.0.5%「AMEL」

剤形	ドネペジル塩酸塩錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg「アメル」：フィルムコーティング錠 ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」：細粒剤 ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg「アメル」：素錠		
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	ドネペジル塩酸塩錠 3mg「アメル」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg ドネペジル塩酸塩錠 5mg「アメル」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg ドネペジル塩酸塩錠 10mg「アメル」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」：1g中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「アメル」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「アメル」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「アメル」：1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg		
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、錠 5mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg	錠 10mg、OD 錠 10mg
	製造販売承認年月日	2011年7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
発売年月日	2011年11月28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：共和薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/		

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

<https://www.pmda.go.jp/>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。この変更に合わせて、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.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-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 が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、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、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- 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，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	32
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 用法及び用量	32
		3. 臨床成績	33
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 一般名	2	2. 薬理作用	34
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	3	1. 血中濃度の推移・測定法	35
5. 化学名（命名法）	3	2. 薬物速度論的パラメータ	42
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	3. 吸収	42
7. CAS 登録番号	3	4. 分布	42
		5. 代謝	43
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	43
1. 物理化学的性質	4	7. トランスポーターに関する情報	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	8. 透析等による除去率	44
3. 有効成分の確認試験法	4		
4. 有効成分の定量法	5	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	45
IV. 製剤に関する項目		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	45
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	45
2. 製剤の組成	7	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	45
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	5. 慎重投与内容とその理由	45
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	7. 相互作用	46
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12	8. 副作用	47
7. 溶出性	12	9. 高齢者への投与	49
8. 生物学的試験法	30	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	49
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	30	11. 小児等への投与	49
10. 製剤中の有効成分の定量法	30	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
11. 力価	31	13. 過量投与	49
12. 混入する可能性のある夾雑物	31	14. 適用上の注意	50
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	31		
14. その他	31		

15. その他の注意	50
16. その他	50

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	51
2. 毒性試験	51

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	55
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	55
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	55
14. 再審査期間	55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	56

X I. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58

X III. 備考

その他の関連資料	59
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Alzheimer 型認知症の進行を抑制する薬である。脳内の acetylcholine が不足し、神経間の情報伝達が悪くなり、Alzheimer's disease が発生するが、この薬物は acetylcholine-esterase を阻害し、脳内の acetylcholine 量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活し、症状を改善する。¹⁾

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」、錠 5mg 「アメル」、細粒 0.5% 「アメル」、OD 錠 3mg 「アメル」、OD 錠 5mg 「アメル」は、共和薬品工業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)」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、平成 23 年 7 月に「軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症」に対する効能効果、用法用量の承認を取得して同年 11 月に上市した。

その後、平成 25 年 6 月に「高度のアルツハイマー型認知症」に対する効能効果、用法用量を追加取得した。

また、ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」、OD 錠 10mg 「アメル」は、共和薬品工業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)」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、平成 25 年 8 月に承認を取得して同年 12 月に上市した。

平成 31 年 3 月にドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」、錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、細粒 0.5% 「アメル」、OD 錠 3mg 「アメル」、OD 錠 5mg 「アメル」、OD 錠 10mg 「アメル」は、「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、用法用量を追加取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) OD 錠はレモン風味の香料を使用している。
- (2) アルツハイマー型認知症治療薬。作用機序はアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害。これにより脳内アセチルコリン量を増加させ、アルツハイマー型認知症で認められる脳内コリン作動性神経系の機能低下を改善する。ただし、脳の変性過程そのものを抑制する作用はない。¹⁾
- (3) 1 日 1 回経口投与である。
- (4) 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。

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 「アメル」
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」

(2) 洋名：

DONEPEZIL HCl Tab.3mg 「AMEL」
DONEPEZIL HCl Tab.5mg 「AMEL」
DONEPEZIL HCl Tab.10mg 「AMEL」
DONEPEZIL HCl Fine Gran.0.5% 「AMEL」
DONEPEZIL HCl OD Tab.3mg 「AMEL」
DONEPEZIL HCl OD Tab.5mg 「AMEL」
DONEPEZIL HCl OD Tab.10mg 「AMEL」

(3) 名称の由来：

本剤の一般名「ドネペジル塩酸塩」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ドネペジル塩酸塩(JAN)

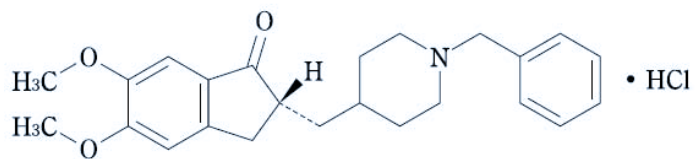
(2) 洋名(命名法)：

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

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

該当資料なし

7. CAS 登録番号

61718-82-9(Donepezil Hydrochloride)

120014-06-4(Donepezil)

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	日局表現
水	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	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：

本品の水溶液(1→100)は旋光性を示さない。
吸光度： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (230nm)：約 450

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

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩」による

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 塩化物の定性反応(2)




4. 有効成分の定量法

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩」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, 外観及び性状 :

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード (表/裏)
ドネペジル 塩酸塩錠 3mg「アメル」	フィルム コーティング錠	黄色	 直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.7mm 質量：約84.5mg	AML DO /3
ドネペジル 塩酸塩錠 5mg「アメル」	フィルム コーティング錠	白色	 直径：約 7.1mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約140.0mg	AML DO /5
ドネペジル 塩酸塩錠 10mg「アメル」	フィルム コーティング錠	赤橙色	 直径：約 8.6mm 厚さ：約 4.7mm 質量：約278.0mg	AML DO /10

販売名	剤形	色	識別コード
ドネペジル 塩酸塩細粒 0.5%「アメル」	細粒剤	白色	KW344

分包品もある。

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード (表/裏)
ドネペジル 塩酸塩OD錠 3mg 「アメル」	割線 入り 素錠	黄色	 直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約200.0mg	AML DON /OD3
ドネペジル 塩酸塩OD錠 5mg 「アメル」	割線 入り 素錠	白色	 直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約200.0mg	AML DON /OD5
ドネペジル 塩酸塩OD錠 10mg 「アメル」	素錠	淡赤色	 直径：約 9.5mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約300.0mg	AML DON /OD10

味：OD錠 3mg、OD錠 5mg、OD錠 10mg：レモン風味

(2) 製剤の物性：

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」

粒度分布：日局 製剤の粒度の試験法により試験を行うとき、細粒剤の規定に適合する。

嵩密度：0.40±0.10g/mL

(3) 識別コード：

IV-1-(1)の項参照

錠剤：本体に表示。

細粒剤：包装資材に表示。

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

該当資料なし

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 「アメル」：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 「アメル」：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 「アメル」：1 錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」：1g 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 3mg 「アメル」：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 「アメル」：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 「アメル」：1 錠中、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 「アメル」

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 「アメル」

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 「アメル」

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

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」

乳糖水和物、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「アメル」

D-マンニトール、デキストリン、黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、L-メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「アメル」

D-マンニトール、デキストリン、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、L-メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「アメル」

D-マンニトール、デキストリン、三二酸化鉄、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、L-メントール、香料、フマル酸ステアрилナトリウム

(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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験での安定性：

剤形	錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg
試験区分	長期保存試験
試験期間	36 ヶ月
試験条件	温度：25±1℃、湿度：60±5%RH
包装形態	PTP包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム/アルミニウム箔 バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「アメル」	PTP包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、硬度、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「アメル」	PTP包装、バラ包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、硬度、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「アメル」	PTP包装、バラ包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、硬度、定量法	規格内

(2) 加速試験での安定性²⁾ :

剤形	錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg
試験区分	加速試験
試験期間	6 ヶ月
試験条件	温度：40±1℃、湿度：75±5%RH
包装形態	PTP 包装 ・錠：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム/アルミニウム箔 ・OD 錠：ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤 バラ包装：ポリエチレン瓶、乾燥剤 分包品(細粒)：アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	PTP 包装、 バラ包装	性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」	バラ包装、 分包品	性状、確認試験、製剤均一性(分包品の み)、溶出性、粒度、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量法	規格内

(3) 無包装下での安定性³⁾ :ドネペジル塩酸塩錠「アメル」(3mg、5mg、10mg)

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25℃、 75%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
180 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 75 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、溶出性、定量法	規格内
25℃、 120万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 50日間	性状、溶出性、定量法	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法	規格内

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	硬度の低下を認め、 30日目に規格外 (4.2 kgf→1.7 kgf) となった以外、90 日目まで規格内
25℃、 120万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 50日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内

ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	硬度の低下を認め、 60日目に規格外 (4.4 kgf→1.9 kgf) となった以外、90 日目まで規格内
25℃、 120万lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000lx、 50日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
40±2℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±2℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	硬度の低下を認め、 30 日目に規格外 (3.85 kgf→1.4 kgf)となった以外、 90 日目まで規格内
25℃、 120 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 50 日間	性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、崩壊性、溶出性、定量法、硬度	規格内

(4) 分割品の安定性³⁾ :

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」

2 分割状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、60 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目
性状	黄色の素錠	黄色の分割品	変化なし	変化なし
定量	95.0 ~ 105.0%	100.0	100.1	100.9

光(25℃、120 万 lx・hr^{※1}、グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	黄色の素錠	黄色の分割品	変化なし	変化なし
定量	95.0 ~ 105.0%	100.0	100.3	100.1

※1. 1000 lx、50 日間

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」

2 分割状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、60 日)、光(120 万 lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目
性状	白色の素錠	白色の分割品	変化なし	変化なし
定量	95.0 ~ 105.0%	100.6	100.3	100.8

光(25℃、120万 lx・hr^{※1}、グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万 lx・hr	120万 lx・hr
性状	白色の素錠	白色の分割品	変化なし	変化なし
定量	95.0～105.0%	100.6	100.4	100.0

※1. 1000 lx、50日間

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)

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」：別に配合変化に関する資料「配合変化試験結果」参照

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性⁴⁾

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」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日付薬食審査発第1124004号)に基づき、ドネペジル塩酸塩錠 3mg「アメル」(試験製剤)及びドネペジル塩酸塩錠 5mg「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50回転、100回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
		100	

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

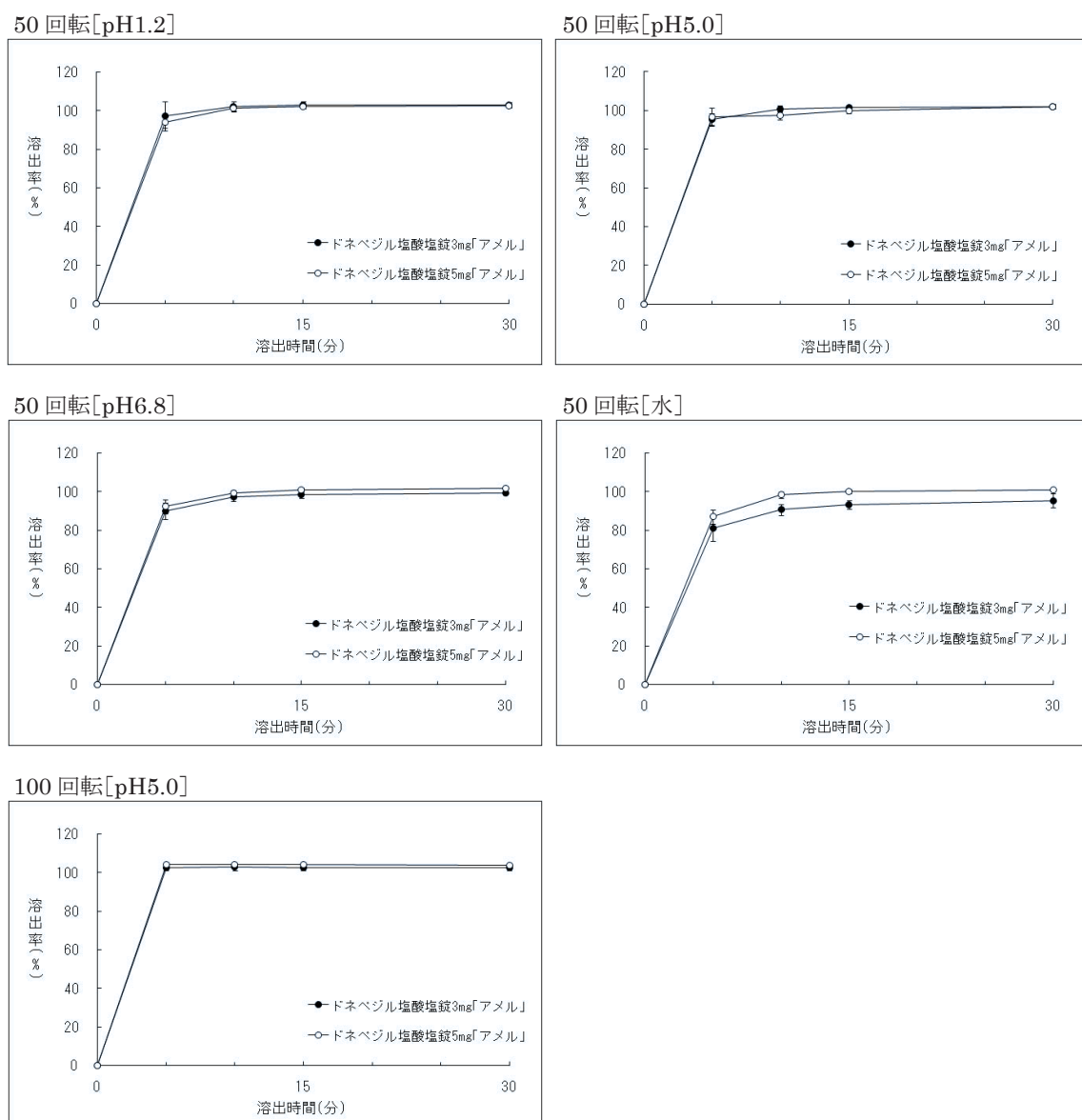


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率 (%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	102.1	102.8	適合
		pH5.0	85%以上	15分	99.9	101.5	適合
		pH6.8	85%以上	15分	100.8	98.3	適合
		水	85%以上	15分	99.9	93.3	適合
	100	pH5.0	85%以上	15分	104.0	102.6	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	102.8%	100.6	-2.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		98.6	-4.2		
		102.3	-0.5		
		103.2	0.4		
		102.2	-0.6		
		102.4	-0.4		
		105.4	2.6		
		102.8	0.0		
		104.3	1.5		
		104.1	1.3		
		103.7	0.9		
104.2	1.4				

50rpm、pH5.0

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	101.5%	101.0	-0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		100.4	-1.1		
		99.7	-1.8		
		100.6	-0.9		
		102.7	1.2		
		102.6	1.1		
		100.6	-0.9		
		101.3	-0.2		
		100.7	-0.8		
		103.6	2.1		
		102.7	1.2		
101.7	0.2				

50rpm、pH6.8

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	98.3%	94.8	-3.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		97.8	-0.5		
		97.7	-0.6		
		97.6	-0.7		
		96.6	-1.7		
		98.6	0.3		
		100.3	2.0		
		100.2	1.9		
		98.3	0.0		
		99.2	0.9		
		98.9	0.6		
99.9	1.6				

50rpm、水

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	93.3%	93.3	0.0	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		91.2	-2.1		
		90.6	-2.7		
		94.2	0.9		
		92.9	-0.4		
		93.1	-0.2		
		94.2	0.9		
		92.9	-0.4		
		94.2	0.9		
		99.5	6.2		
		91.5	-1.8		
91.4	-1.9				

100rpm、pH5.0

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	102.6%	102.3	-0.3	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		103.5	0.9		
		103.1	0.5		
		102.0	-0.6		
		103.6	1.0		
		102.6	0.0		
		104.6	2.0		
		105.4	2.8		
		100.8	-1.8		
		102.2	-0.4		
		100.3	-2.3		
100.9	-1.7				

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

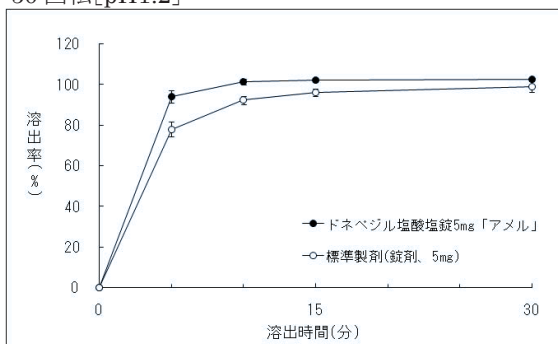
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	
	100	pH1.2	

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

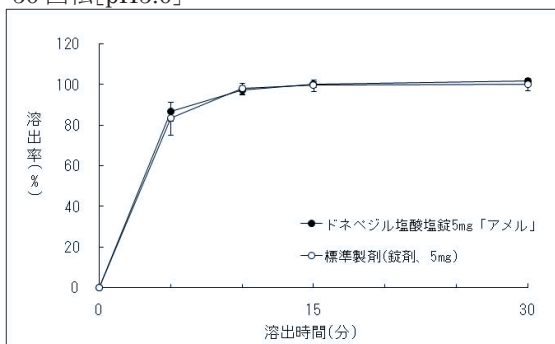
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

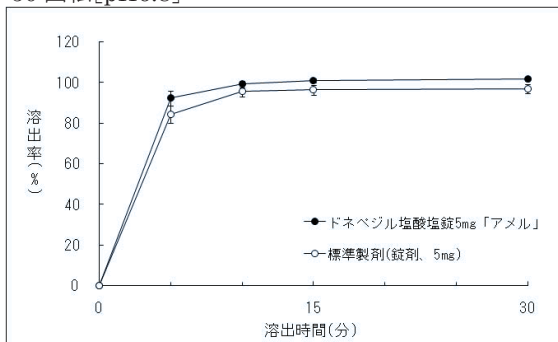
50 回転 [pH1.2]



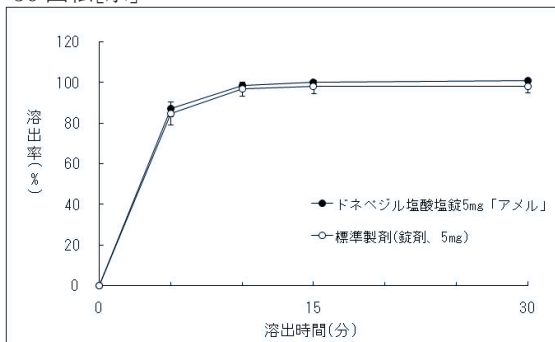
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

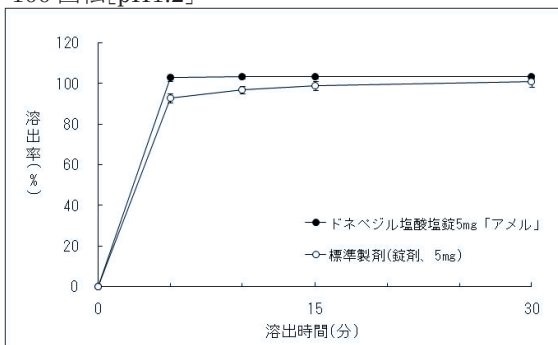


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	96.1	102.1	適合
		pH5.0	85%以上	15分	99.5	99.9	適合
		pH6.8	85%以上	15分	96.3	100.8	適合
		水	85%以上	15分	97.9	99.9	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	98.9	103.2	適合

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」

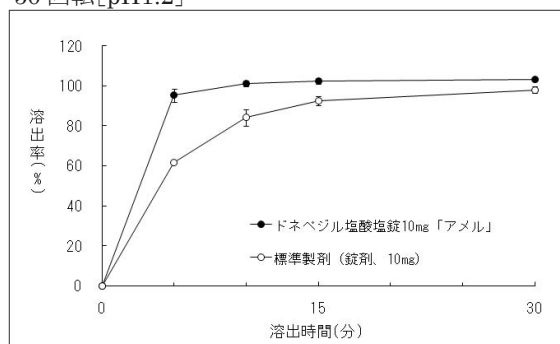
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50回転、100回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
	100	pH1.2	

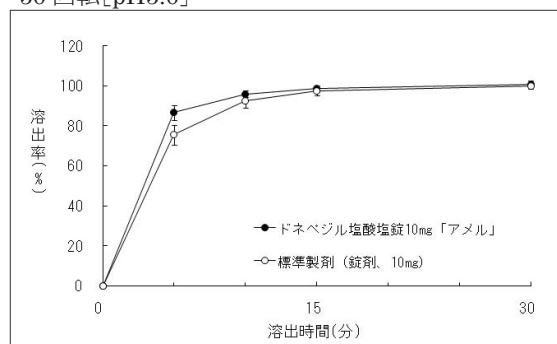
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12; mean±S.D.)

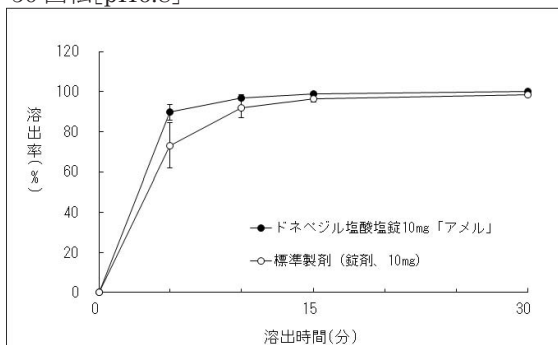
50回転[pH1.2]



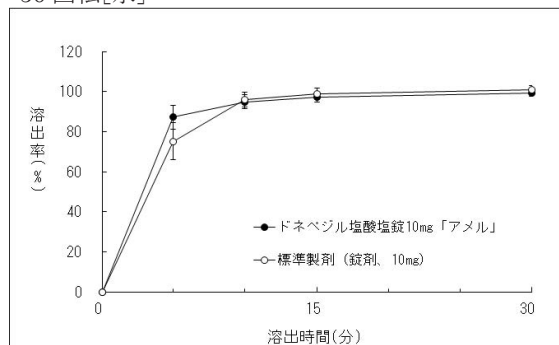
50回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

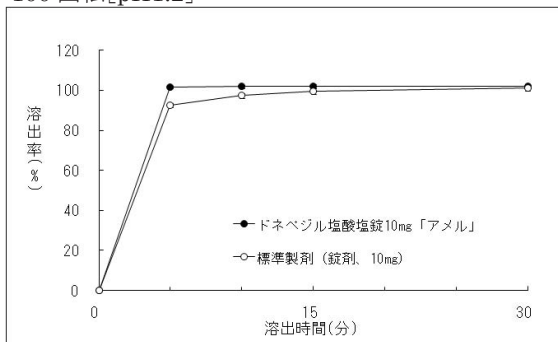


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	92.5	102.4	適合
		pH5.0	85%以上	15分	97.3	98.5	適合
		pH6.8	85%以上	15分	96.6	98.8	適合
		水	85%以上	15分	99.1	97.3	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	99.8	104.4	適合

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」

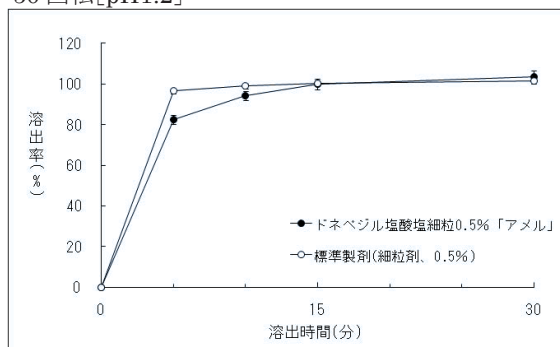
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」(試験製剤)及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法			
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃			
回転数	50 回転、100 回転			
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液		
	pH5.0	薄めた McIlvaine 緩衝液		
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液		
	水	日本薬局方 精製水		
判定基準	回転数	試験液	判定	
	50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水		試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	100	pH6.8		

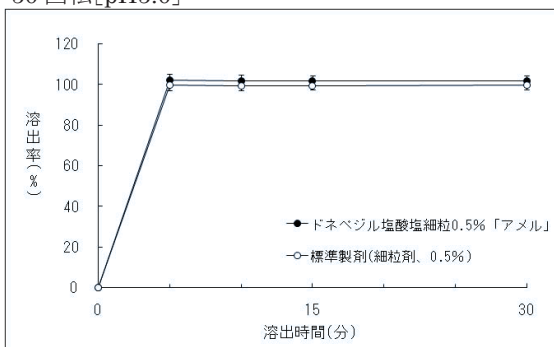
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

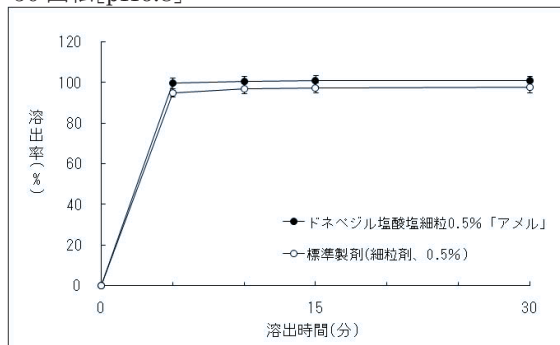
50 回転 [pH1.2]



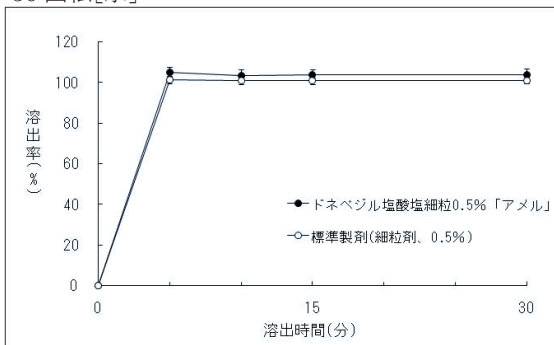
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転[pH6.8]

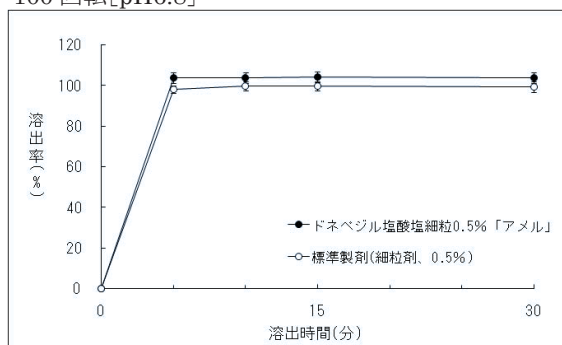


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.5	100.0	適合
		pH5.0	85%以上	15分	99.4	101.7	適合
		pH6.8	85%以上	15分	97.3	100.8	適合
		水	85%以上	15分	100.8	103.9	適合
	100	pH6.8	85%以上	15分	99.7	104.0	適合

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」及び「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日付薬食審査発第1124004号)に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」(試験製剤)及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

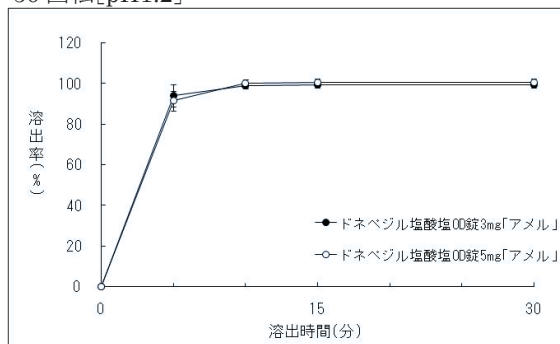
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50回転、100回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0 pH6.8	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。
100	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。	

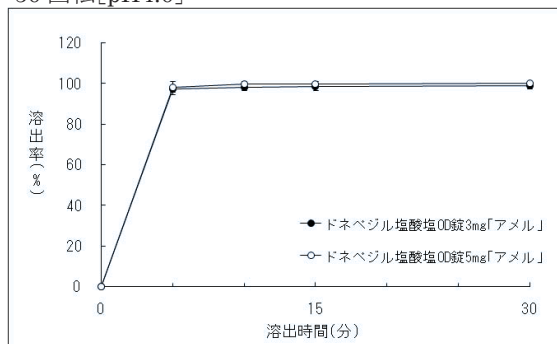
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

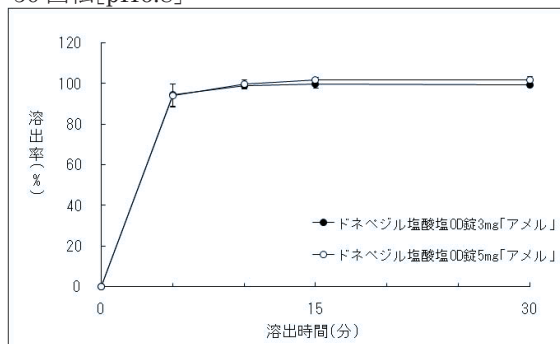
50 回転 [pH1.2]



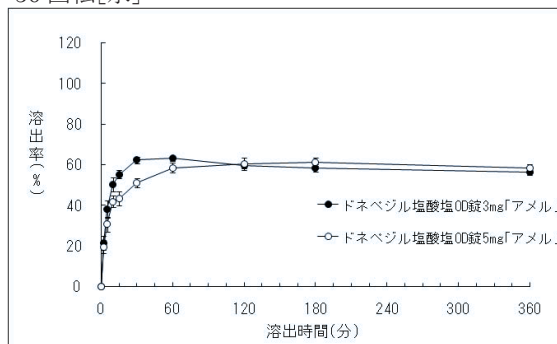
50 回転 [pH4.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

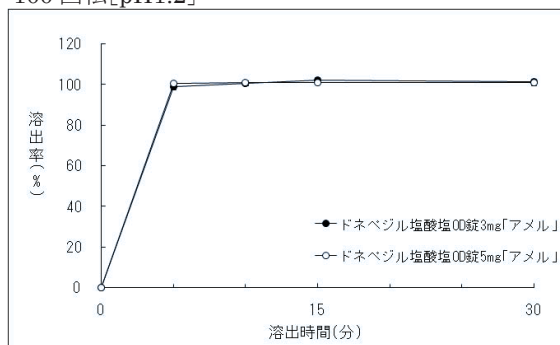


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.3	99.4	適合
		pH4.0	85%以上	15分	99.8	98.4	適合
		pH6.8	85%以上	15分	101.6	99.6	適合
		水	1/2の平均溶出率	5分	30.6	38.1	適合
			規定された試験時間	360分	58.4	56.2	適合
	100	pH1.2	85%以上	15分	100.9	102.2	適合

表 2. 溶出挙動の同等性判定 (個々の溶出率)

50rpm、pH1.2

判定時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	99.4%	99.9	0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		99.2	-0.2		
		97.2	-2.2		
		99.4	0.0		
		100.5	1.1		
		103.7	4.3		
		99.0	-0.4		
		98.4	-1.0		
		99.5	0.1		
		97.6	-1.8		
		99.0	-0.4		
		99.5	0.1		

50rpm、pH4.0

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15	分 98.4%	97.5	-0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		99.7	1.3		
		99.2	0.8		
		101.8	3.4		
		98.7	0.3		
		98.6	0.2		
		98.4	0.0		
		97.5	-0.9		
		99.5	1.1		
		98.1	-0.3		
		95.9	-2.5		
96.4	-2.0				

50rpm、pH6.8

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	99.6%	101.3	1.7	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		98.7	-0.9		
		97.7	-1.9		
		99.9	0.3		
		100.4	0.8		
		103.6	4.0		
		98.2	-1.4		
		97.9	-1.7		
		99.7	0.1		
		97.7	-1.9		
		99.5	-0.1		
100.4	0.8				

50rpm、水

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
360分	56.2%	56.9	0.7	個々の溶出率が ±12%を超えるもの：1個以下 ±20%を超えるもの：0個	適合
		57.2	1.0		
		54.3	-1.9		
		56.2	0.0		
		55.8	-0.4		
		54.6	-1.6		
		55.1	-1.1		
		56.6	0.4		
		56.8	0.6		
		59.4	3.2		
		56.9	0.7		
54.8	-1.4				

100rpm、pH1.2

判定 時点	試験製剤		差 (%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
15分	102.2%	101.3	-0.9	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0個	適合
		102.0	-0.2		
		101.6	-0.6		
		102.2	0.0		
		101.1	-1.1		
		103.8	1.6		
		103.2	1.0		
		101.1	-1.1		
		104.4	2.2		
		103.3	1.1		
		101.4	-0.8		
		101.3	-0.9		

<参考>

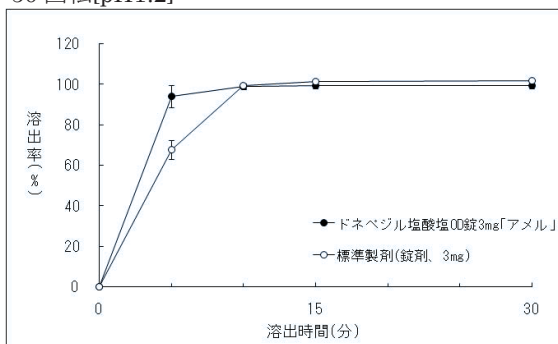
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50回転、100回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第1液	
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第2液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH4.0 pH6.8	試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。
100	pH1.2	試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出する。	

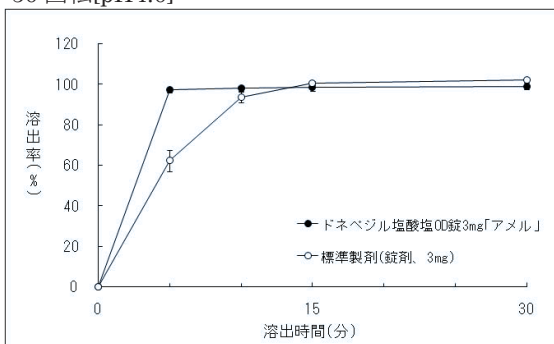
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

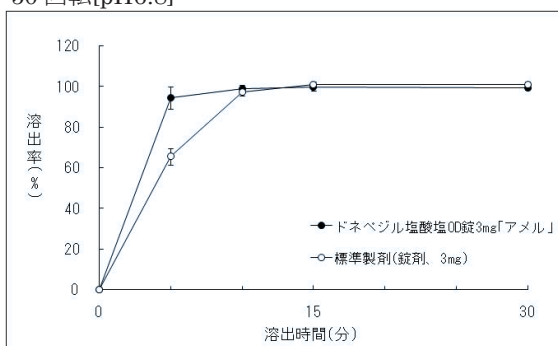
50 回転[pH1.2]



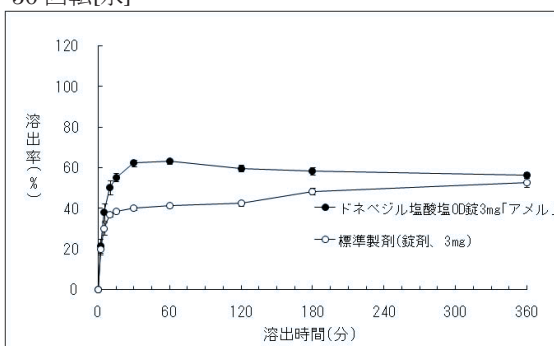
50 回転[pH4.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

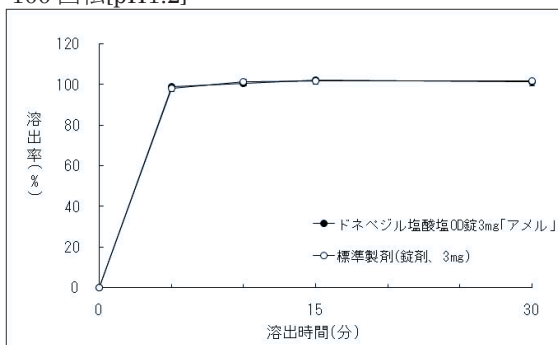


表. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率 (%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	101.3	99.4	適合
		pH4.0	85%以上	15 分	100.5	98.4	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	101.0	99.6	適合
		水	1/2 の平均溶出率		5 分	29.9	38.1
	規定された試験時間			360 分	52.6	56.2	適合
	100	pH1.2	85%以上	15 分	101.6	102.2	適合

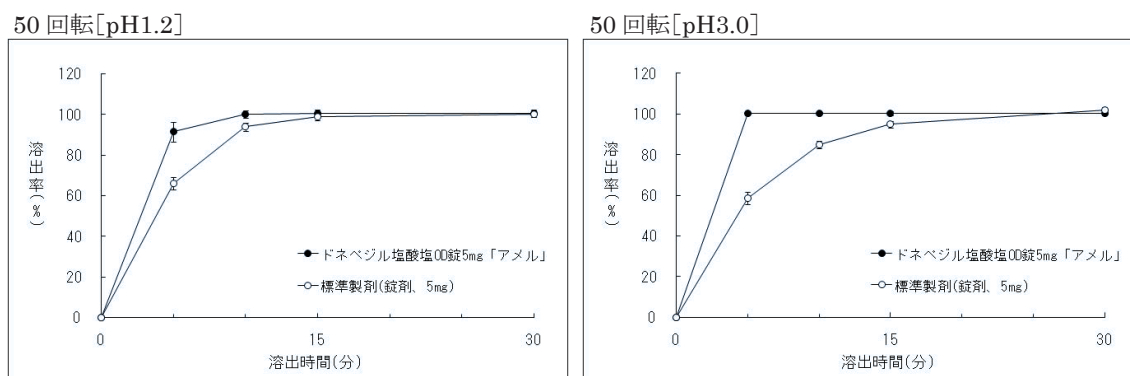
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

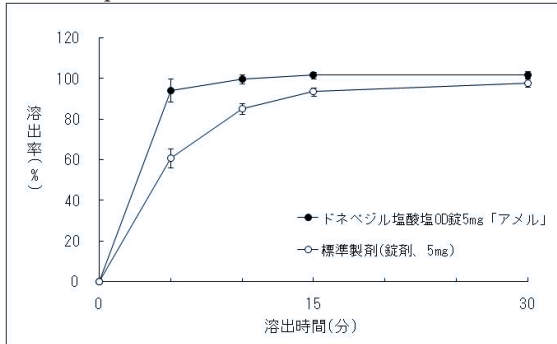
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50 回転、100 回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH3.0 pH6.8	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。
	100	pH6.8	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

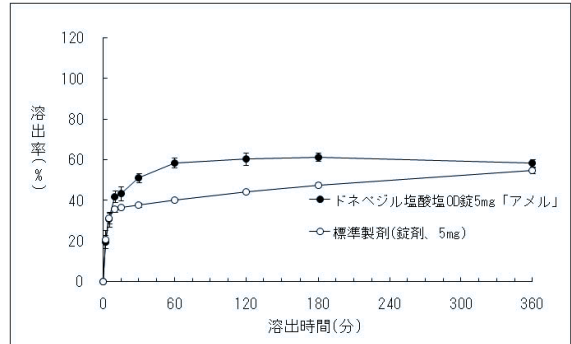
図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

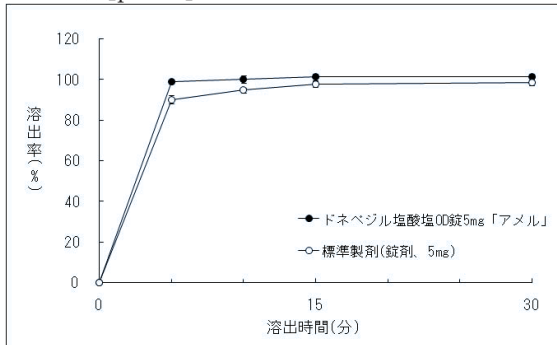


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	99.0	100.3	適合
		pH3.0	85%以上	15分	94.9	100.4	適合
		pH6.8	85%以上	15分	93.4	101.6	適合
		水	30%付近	5分	31.1	30.6	適合
	60%付近		360分	54.6	58.4	適合	
	100	pH6.8	85%以上	15分	97.7	101.1	適合

ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「アメル」

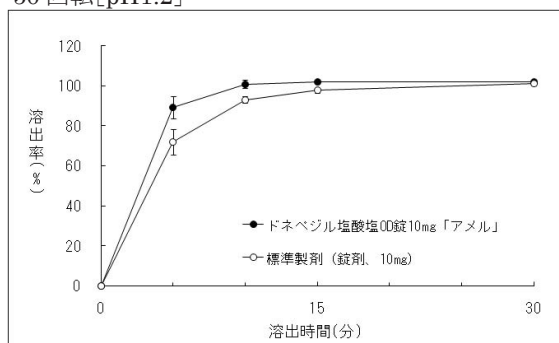
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 バドル法		
試験条件	試験液量：900mL、温度：37±0.5℃		
回転数	50 回転、100 回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
	水	日本薬局方 精製水	
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH3.0 pH6.8	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
		水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%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。
100	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。	

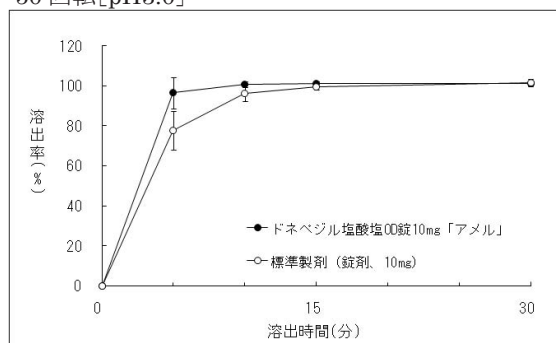
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

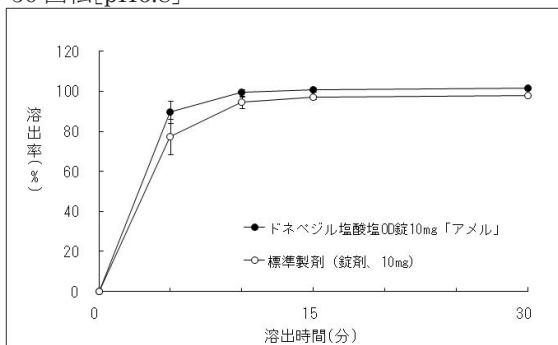
50 回転 [pH1.2]



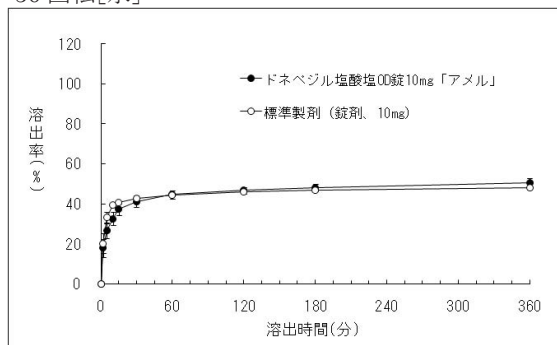
50 回転 [pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

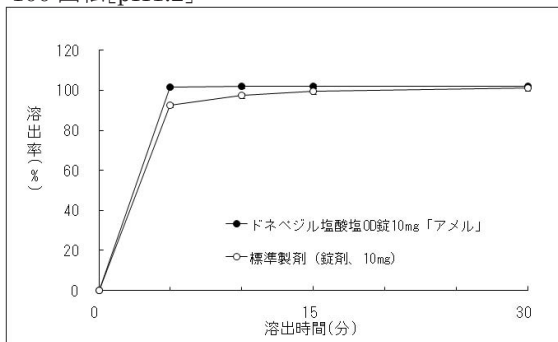


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15 分	97.7	101.9	適合
		pH3.0	85%以上	15 分	99.7	101.0	適合
		pH6.8	85%以上	15 分	97.0	100.8	適合
		水	1/2 の平均溶出率		2 分	20.3	17.9
	規定された試験時間			360 分	48.0	50.7	適合
	100	pH6.8	85%以上	15 分	99.5	102.0	適合

(2) 溶出規格

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、錠 5mg、細粒 0.5%「アメル」

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・細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ドネペジル塩酸塩錠 3mg「アメル」	3mg	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「アメル」	5mg	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」	0.5%	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上

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

日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法に基づき試験を実施し、以下の溶出規格に適合していることが確認されている。

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「アメル」	10mg	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「アメル」	3mg	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「アメル」	5mg	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「アメル」	10mg	50rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上

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、錠 5mg、細粒 0.5%「アメル」

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩錠・細粒」による

紫外可視吸光度測定法

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

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、錠 5mg、細粒 0.5%「アメル」

日本薬局方「ドネペジル塩酸塩錠・細粒」による

液体クロマトグラフィー

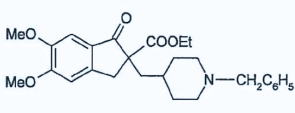
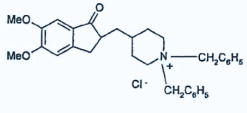
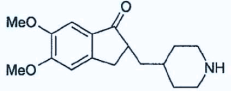
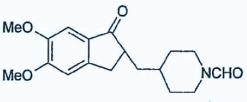
ドネペジル塩酸塩錠 10mg、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg「アメル」

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

類縁物質	構造式
Impurity I N-Benzyl-4-[(dimethoxyindanone)-2-ethyl carboxylate]-2-methylpiperidine (BIMP)	
Impurity II N-Dibenzyl-4-[(dimethoxyindanone)-2-me thylpiperidine chloride (BDNPZ)	
Impurity III 4-[(dimethoxyindanone)-2-methylpiperid ine (DDIMP)	
Impurity IV N-Formyl-4-[(dimethoxyindanone)-2-met hylpiperidine (FDDIMP)	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。

(参考)細粒：通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1～2週間後に1.0g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、1.0gで4週間以上経過後、2.0g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。

(参考)細粒：通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1～2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により1.0gまで減量できる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

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

(3) 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

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)：

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

アルツハイマー型認知症治療薬。作用機序はアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害。これにより脳内アセチルコリン量を増加させ、アルツハイマー型認知症で認められる脳内コリン作動性神経系の機能低下を改善する。ただし、脳の変性過程そのものを抑制する作用はない。¹⁾

(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：

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」⁵⁾

3.7±1.3 時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」⁶⁾

2.7±0.6 時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」⁷⁾

3.3±1.0 時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」を 1 包(0.6g)投与した場合)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」(旧処方製剤)⁸⁾

<水なし>

3.50±0.86 時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

<水あり>

3.57±0.85 時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」(旧処方製剤)⁶⁾

<水なし>

±時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

<水あり>

±時間(健康成人男子にドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」を 1 錠投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾：

ドネペジル塩酸塩製剤であるドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。初めの 4 泊 5 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とした。 なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 21 日間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	19 例(1 群 9、10 例)
	ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	18 例(1 群 10 例、8 例)

投与条件	<p>ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にドネペジル塩酸塩として 5mg 含有するドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を 150mL の水とともに単回経口投与した。 投与後 5 時間までは絶食で実施した。飲水については、投与後より投与 5 時間までは絶飲水とした。</p> <p>ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にドネペジル塩酸塩として 10mg 含有するドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与した。 投与後 5 時間までは絶食で実施した。飲水については、投与後より投与 5 時間までは絶飲水とした。</p>
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、24、48、72 及び 168 時間後の 15 時点とした。 採血量は 1 回につき 5mL とした。
分析法	LC/MS/MS 法

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」

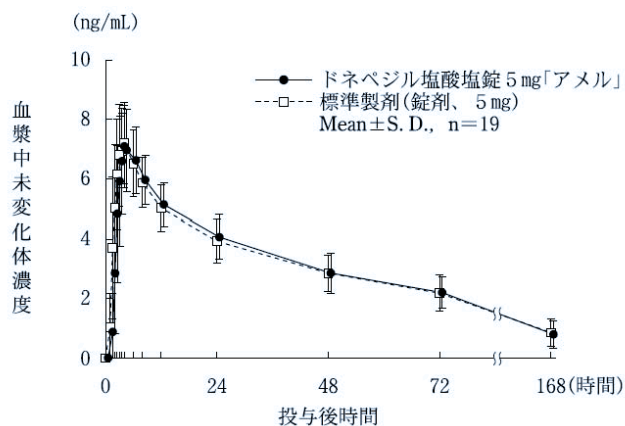
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→168) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	407.2±89.2	7.7±1.2	3.7±1.3	66.6±14.6
標準製剤 (錠剤、5mg)	406.2±94.1	7.7±1.3	3.7±1.0	70.8±18.3

(Mean±S.D.,n=19)

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。

	AUC _(0→168)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0044)$	$\log(1.0066)$
90%信頼区間	$\log(0.9544) \sim \log(1.0570)$	$\log(0.9508) \sim \log(1.0656)$



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。

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」

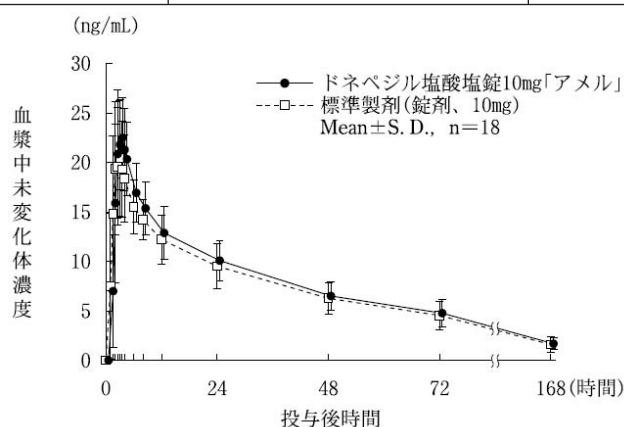
<薬物動態パラメータ>

	AUC ₍₀₋₁₆₈₎ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	969.2± 214.8	24.4±4.3	2.7±0.6	61.9±8.7
標準製剤 (錠剤、10mg)	916.5±228.8	22.8±3.6	3.2±2.4	60.5±11.6

(Mean±S.D.,n=18)

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。

	AUC ₍₀₋₁₆₈₎	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0661)	log(1.0641)
90%信頼区間	log(1.0202)～log(1.1141)	log(0.9976)～log(1.1351)



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。

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」⁷⁾

ドネペジル塩酸塩製剤であるドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 16 例(1 群 8 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。入所期間は 2 泊 3 日とし、退所後は投与 3 日目、4 日目、5 日目及び 7 日目の計 4 回通所し、この全ての期間を第 I 期とした。2 回目の入所～通所期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 21 日間とした。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 包中にドネペジル塩酸塩として 3mg 含有するドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」1 包又は標準製剤 1 包を 150mL の水とともに単回経口投与した。また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。

採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後1、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96及び168時間後の15時点とした。 採血量は1回につき7mL（血漿として約2.5mL）とした。
分析法	LC/MS/MS法

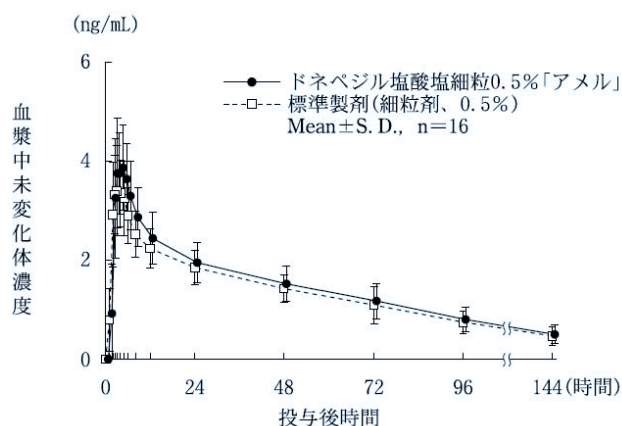
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→144) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」	189.6±43.5	4.1±1.0	3.3±1.0	58.5±14.3
標準製剤 (細粒剤、0.5%)	176.0±37.1	3.7±0.9	3.6±1.2	62.8±21.6

(Mean±S.D.,n=16)

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。

	AUC _(0→144)	Cmax
2製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0713)$	$\log(1.0975)$
90%信頼区間	$\log(1.0131) \sim \log(1.1328)$	$\log(1.0244) \sim \log(1.1758)$



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「アメル」(旧処方製剤)⁸⁾

ドネペジル塩酸塩製剤であるドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「アメル」又は標準製剤を健康成人男子16例(1群8例)に水なしで単回経口投与、健康成人男子14例(1群6、8例)に水ありで単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査第 1124004 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。入所期間は 2 泊 3 日とし、退所後は投与 3 日目、4 日目、5 日目及び 7 日目の計 4 回通所し、この全ての期間を第 I 期とした。2 回目の入所～通所期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 21 日間とした。
投与条件	<p><水なし> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にドネペジル塩酸塩として 5mg 含有するドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を水なしで唾液とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。飲水については、投与 1 時間前より投与 4 時間後までは絶飲水とした。</p> <p><水あり> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にドネペジル塩酸塩として 5mg 含有するドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を 150mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。飲水については、投与 1 時間前より投与 4 時間後までは絶飲水とした。</p>
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72、96 及び 144 時間後の 15 時点とした。 採血量は 1 回につき 7mL (血漿として約 2.5mL)とした。
分析法	LC/MS/MS 法

<薬物動態パラメータ>

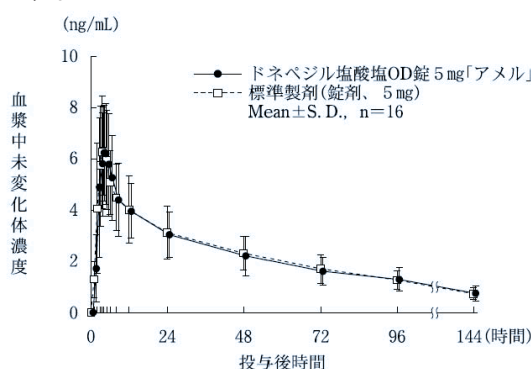
		AUC _(0→144) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
水なし	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	289.02±87.74	6.97±2.39	3.50±0.86	62.61±11.14
	標準製剤 (錠剤、5mg)	293.28±85.34	6.84±2.02	3.81±1.35	60.06±13.79
水あり	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	331.28±94.86	7.91±2.08	3.57±0.85	70.18±17.48
	標準製剤 (錠剤、5mg)	344.17±96.95	7.76±1.64	3.71±0.97	60.01±13.40

(Mean±S.D.,水なし n=16/水あり n=14)

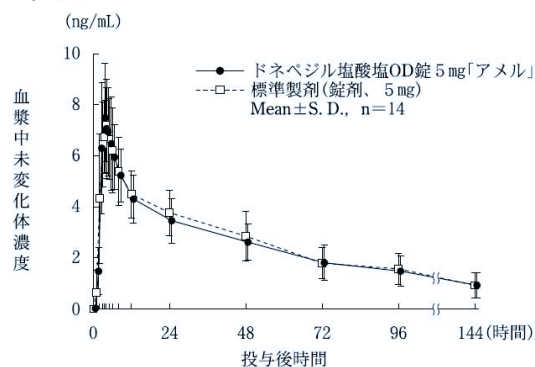
得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

		AUC _(0→144)	Cmax
水なし	2 製剤間の対数変換値の差	log(0.9815)	log(1.0021)
	90%信頼区間	log(0.9336)～log(1.0318)	log(0.9382)～log(1.0704)
水あり	2 製剤間の対数変換値の差	log(0.9641)	log(1.0068)
	90%信頼区間	log(0.9065)～log(1.0252)	log(0.9186)～log(1.1036)

<水なし>



<水あり>



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 10mg 「アメル」(旧処方製剤) ⁶⁾

ドネペジル塩酸塩製剤であるドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 16 例(1 群 8 例)に水なし又は水ありで単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 入所期間は 2 泊 3 日とし、退所後は投与 3 日目、4 日目、5 日目及び 7 日目の計 4 回通所し、この全ての期間を第 I 期とした。2 回目の入所～通所期間を第 II 期とした。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 21 日間とした。
投与条件	<水なし> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にドネペジル塩酸塩として 10mg 含有するドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を水なしで唾液とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。飲水については、投与 1 時間前より投与 4 時間後までは絶飲水とした。 <水あり> 被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にドネペジル塩酸塩として 10mg 含有するドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」1 錠又は標準製剤 1 錠を 150mL の水とともに単回経口投与した。 また、投与後 4 時間までは絶食で実施した。飲水については、投与 1 時間前より投与 4 時間後までは絶飲水とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 1、2、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72、96 及び 144 時間後の 15 時点とした。 採血量は 1 回につき 7mL (血漿として約 2.5mL)とした。
分析法	LC/MS/MS 法

<薬物動態パラメータ>

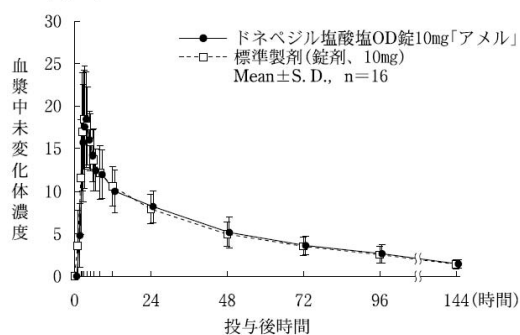
		AUC _(0→144) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
水なし	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	695.76±180.84	20.07±4.62	3.25±1.35	53.81±12.87
	標準製剤 (錠剤、10mg)	684.34±158.31	20.08±5.15	3.22±0.91	53.92±11.12
水あり	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	744.42±266.86	20.76±6.19	2.66±0.75	60.85±9.23
	標準製剤 (錠剤、10mg)	744.13±255.01	21.06±5.43	3.06±0.98	57.59±14.17

(Mean±S.D.,n=16)

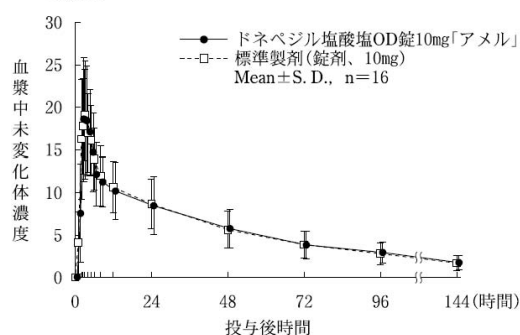
得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

		AUC _(0→144)	Cmax
水なし	2 製剤間の対数変換値の差	log(1.0105)	log(1.0044)
	90%信頼区間	log(0.9563)～log(1.0678)	log(0.9344)～log(1.0798)
水あり	2 製剤間の対数変換値の差	log(0.9913)	log(0.9758)
	90%信頼区間	log(0.9293)～log(1.0574)	log(0.8970)～log(1.0616)

<水なし>
(ng/mL)



<水あり>
(ng/mL)



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：

食事による影響は認められなかった。¹⁾

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7.相互作用」参照

- (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⁵⁾：

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	： 0.0104±0.0027(hr ⁻¹)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	： 0.0114±0.0017(hr ⁻¹)
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」	： 0.0121±0.0036(hr ⁻¹)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	： (水あり) 0.0104±0.0022(hr ⁻¹) (水なし) 0.0114±0.0021(hr ⁻¹)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	： (水あり) 0.0117±0.0020(hr ⁻¹) (水なし) 0.0135±0.0031(hr ⁻¹)

- (5) クリアランス¹⁾：

CL/F (総クリアランス)は 0.141L/hr/kg

- (6) 分布容積：

該当資料なし

- (7) 血漿蛋白結合率¹⁾：

89%

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

- (1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

- (2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>

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。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾ :

代謝部位 : 肝臓

代謝経路 : 主代謝経路は *N*-脱アルキル化反応であり、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。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種¹⁾ :

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。

(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¹⁾ :

尿中、糞中

(2) 排泄率¹⁾ :

尿中未変化体排泄率 10.6% (10mg 投与、11 日目まで)

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

本剤あるいはその代謝物が透析(血液透析、腹膜透析又は血液ろ過)により除去できるかどうかは不明である。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項参照

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

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(ガラントミン等)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「アメル」

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

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(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：

- 1) 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には投与しないこと。
- 2) 過敏症(発疹、瘙痒感)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

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

11. 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

徴候・症状：

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

処置：

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0～2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン

剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。

14. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：

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

ドネペジル塩酸塩 OD 錠「アメル」

(2) 服用時：

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

15. 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 5mg 群 1.0% (2/198 例)、ドネペジル塩酸塩 10mg 群 2.4% (5/206 例)及びプラセボ群 3.5% (7/199 例)であった。2 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5mg 群 1.9% (4/208 例)、ドネペジル塩酸塩 10mg 群 1.4% (3/215 例)及びプラセボ群 0.5% (1/193 例)であった。3 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5mg 群 1.7% (11/648 例)及びプラセボ群 0% (0/326 例)であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3 試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩(5mg 及び 10mg)群 1.7%、プラセボ群 1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。
- (2) 動物実験(イヌ)で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

16. その他

該当資料なし

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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

該当資料なし

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 :

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験 :

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験 :

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ドネペジル塩酸塩 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」、錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」

室温保存

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」

室温保存

[バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること。(光により含量が低下することがある。なお、分
包品はアルミポリエチレンフィルムを使用している。)]

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

室温保存

[PTP 包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること(光により変色することがあるた
め、PTP に UV カットフィルムを使用している)。

バラ包装はポリエチレン瓶開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存すること(光により変色、湿
気により吸湿することがある)。]

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：

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」、錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」、細粒 0.5% 「アメル」
〈安定性試験〉²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25±2℃、相対湿度 60±5%、3年間)の結果、外観
及び含量等は規格の範囲内であり、ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」・錠 5mg 「ア
メル」・錠 10mg 「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認さ
れた。

また、最終包装製品を用いた加速試験(40±1℃、相対湿度 75±5%、6ヵ月)の結果、ド
ネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であるこ
とが推測された。

ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「アメル」、OD錠 5mg「アメル」、OD錠 10mg「アメル」
〈安定性試験〉²⁾

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

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

〈取扱い上の注意〉

(1) 自動分包装機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットのセット位置及び錠剤投入量などに配慮すること。

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

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

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

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「アメル」：PTP28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「アメル」：PTP28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)、バラ 100錠

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「アメル」：PTP28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)、バラ 100錠

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」：分包 0.6g×28、1.0g×56、バラ 100g

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

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

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

7. 容器の材質

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニルデン・ポリエチレン多層フィルム+アルミニウム箔

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」、錠 10mg 「アメル」

PTP 包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニルデン・ポリエチレン多層フィルム+アルミニウム箔

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」

分包品：アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」、OD 錠 5mg 「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋(乾燥剤入り)

バラ包装：ポリエチレン瓶(ポリエチレンキャップ)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋(乾燥剤入り)

PTP サイズ：ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」、錠 5mg 「アメル」 34×112(mm)

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」 36×130(mm)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」、OD 錠 5mg 「アメル」 35×120(mm)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」 38×135(mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アリセプト錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg (エーザイ)

同効薬：リバスチグミン、ガラントミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

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

製造販売承認年月日：

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg 「アメル」：2011 年 7 月 15 日

ドネペジル塩酸塩錠 10mg、OD 錠 10mg 「アメル」：2013 年 8 月 15 日

承認番号：

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」：22300AMX00991

ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」：22300AMX00992

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」：22500AMX01459

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」：22300AMX00831

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」：22300AMX00829

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」：22300AMX00830

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」：22500AMX01438

11. 薬価基準収載年月日

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg 「アメル」：2011 年 11 月 28 日
ドネペジル塩酸塩錠 10mg、OD 錠 10mg 「アメル」：2012 年 12 月 13 日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg 「アメル」

2013 年 6 月 26 日：「高度のアルツハイマー型認知症」の効能効果・用法用量の追加

ドネペジル塩酸塩錠 3mg、5mg、10mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg 「アメル」

2019 年 3 月 27 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

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」	120921101	1190012F1123	622092101
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	120922801	1190012F2120	622092201
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	122760401	1190012F5013	622276001
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」	120923501	1190012C1038	622092301
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」	120919801	1190012F3118	622091901
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	120920401	1190012F4017	622092001
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	122759801	1190012F6010	622275901

17. 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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方 解説書, トネペジル塩酸塩, 廣川書店(2016)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(加速試験)
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(無包装)
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験
- 5) 森 規勝: 新薬と臨牀、60 (9) ,1871 (2011)[錠 5mg]
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験
- 7) 湯地和歌子ほか: 新薬と臨牀、60 (9) ,1862 (2011)[細粒 0.5%]
- 8) 湯地和歌子ほか: 新薬と臨牀、60 (9) ,1848 (2011)[OD 錠 5mg]

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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

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。

(1) 粉砕

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、35日)、温度(40℃、35日)、光(60万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25℃、75%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	35日目
性状	黄色のフィルムコーティング錠	微黄色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{*1}	95.0～105.0%	101.5	101.3	100.8

※1.3回の平均値(%)

温度(40℃、遮光・気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	35日目
性状	黄色のフィルムコーティング錠	微黄色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{*1}	95.0～105.0%	101.5	102.0	101.2

※1.3回の平均値(%)

光(60万lx・hr^{*1}、気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr
性状	黄色のフィルムコーティング錠	微黄色の粉末	変化なし
定量 ^{*2}	95.0～105.0%	101.5	97.4

※1.1000lx、25日間

※2.3回の平均値(%)

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、35日)、温度(40℃、35日)、光(60万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25℃、75%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	35日目
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	白黄色の粉末	白色の粉末
定量 ^{※1}	95.0～105.0%	101.5	102.3	101.0

※1.3回の平均値(%)

温度(40℃、遮光・気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	35日目
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{※1}	95.0～105.0%	101.5	102.2	101.9

※1.3回の平均値(%)

光(60万lx・hr^{※1}、気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし
定量 ^{※2}	95.0～105.0%	101.5	96.7

※1.1000lx、25日間

※2.3回の平均値(%)

ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、35日)、温度(40℃、35日)、光(60万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25℃、75%RH、遮光・開放)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	35日目
性状	赤橙色のフィルムコーティング錠	ごくうすい赤橙色の粉末	ごくうすい赤橙色の粉末	ごくうすい赤橙色の粉末
定量 ^{※1}	95.0～105.0%	100.3	98.9	100.6

※1.3回の平均値(%)

温度(40℃、遮光・気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	14日目	35日目
性状	赤橙色のフィルムコーティング錠	ごくうすい赤橙色の粉末	ごくうすい赤橙色の粉末	ごくうすい赤橙色の粉末
定量 ^{※1}	95.0～105.0%	100.3	99.8	101.0

※1.3回の平均値(%)

光(60万lx・hr^{※1}、気密容器)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr
性状	赤橙色のフィルムコーティング錠	ごくうすい赤橙色の粉末	ごくうすい赤橙色の粉末
定量 ^{※2}	95.0～105.0%	100.3	98.6

※1.1000lx、25日間

※2.3回の平均値(%)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、25°C75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度 (25±2°C、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	黄色の素錠	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 ^{*1}	95.0 ~ 105.0%	99.9	99.1	98.7	98.3

※1.3 回の平均値(%)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度 (25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色の素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定 量 ^{*1}	95.0 ~ 105.0%	100.0	99.9	98.5	97.3

※1.3 回の平均値(%)

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25℃75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、いずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±2℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	淡赤色の素錠	淡赤色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量 ^{*1}	95.0～105.0%	99.6	99.6	96.9	97.6

※1.3回の平均値(%)

光(25℃、120万lx・hr^{*1}、グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	淡赤色の素錠	淡赤色の粉末	変化なし	変化なし
定量 ^{*2}	95.0～105.0%	99.6	96.8	98.0

※1.1000lx、25日間

※2.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、(株)じほう、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

錠剤：シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

細粒：55°Cの温湯20 mLを入れたカップに成人1回量の散剤(1.0 g)を入れて10分間自然放置した後、スパーテルで右20回、左20回、右10回と円を描くように攪拌し、懸濁状況を観察した。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」	：水(約 55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	：水(約 55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	：水(約 55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」	：水(約 55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	：水(約 55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	：水(約 55°C)、5分、8 Fr.チューブを通過した。
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」	：水(約 55°C)、10分、スパーテルで攪拌することにより懸濁し、8 Fr.チューブを通過した。