

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

## アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

日本薬局方ドネペジル塩酸塩錠

**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」

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 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」

Donepezil Hydrochloride Tablets、Fine Granules、OD Tablets「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（JAN） 洋名：Donepezil Hydrochloride（JAN）		
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	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
	販売開始年月日	2011年11月28日	2013年12月13日
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 <a href="https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>		

本IFは2023年5月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

### 2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

I. 概要に関する項目	1	3. 用法及び用量	32
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	33
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	33
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	.....	40
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	40
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	41
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	41
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	50
4. 分子式及び分子量	4	4. 吸収	50
5. 化学名(命名法)又は本質	4	5. 分布	50
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4	6. 代謝	51
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	52
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	52
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	52
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	52
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	53
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 禁忌内容とその理由	53
4. 力価	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	.....	53
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	.....	53
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	5. 重要な基本的注意とその理由	53
9. 溶出性	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	54
10. 容器・包装	29	7. 相互作用	55
11. 別途提供される資材類	31	8. 副作用	56
12. その他	31	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58
V. 治療に関する項目	32	10. 過量投与	58
1. 効能又は効果	32	11. 適用上の注意	58
2. 効能又は効果に関連する注意	32	12. その他の注意	59

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	60
1. 薬理試験.....	60
2. 毒性試験.....	60
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	61
1. 規制区分.....	61
2. 有効期間.....	61
3. 包装状態での貯法.....	61
4. 取扱い上の注意.....	61
5. 患者向け資材.....	61
6. 同一成分・同効薬.....	61
7. 国際誕生年月日.....	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基 準収載年月日, 販売開始年月日.....	62
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	62
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	62
11. 再審査期間.....	62
12. 投薬期間制限に関する情報.....	63
13. 各種コード.....	63
14. 保険給付上の注意.....	63
<b>X I. 文献</b> .....	64
1. 引用文献.....	64
2. その他の参考文献.....	65
<b>X II. 参考資料</b> .....	66
1. 主な外国での発売状況.....	66
2. 海外における臨床支援情報.....	66
<b>X III. 備考</b> .....	67
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	67
2. その他の関連資料.....	71



---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

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、2011 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、2013 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、2013 年 8 月に承認を取得して同年 12 月に上市した。

2019 年 3 月に「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能効果、用法用量を追加取得した。

「再審査結果を踏まえた先発医薬品の製造販売承認事項の一部変更に伴う後発医薬品の対応について」(令和 4 年 11 月 29 日付け薬生薬審発 1129 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)が発出されたことに伴い、「用法及び用量」に関する承認事項の一部変更申請を行い、2023 年 4 月に承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1)アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン(ACh)を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を可逆的に阻害することにより脳内 ACh 量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する<sup>1~5)</sup>。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2)1 日 1 回経口投与である。
- (3)重大な副作用として、QT 延長、心室頻拍(Torsade de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック、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.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1)OD 錠はレモン風味の香料を使用している。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ドネペジル塩酸塩錠 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 Hydrochloride Tablets 「AMEL」  
Donepezil Hydrochloride Fine Granules 「AMEL」  
Donepezil Hydrochloride OD Tablets 「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)

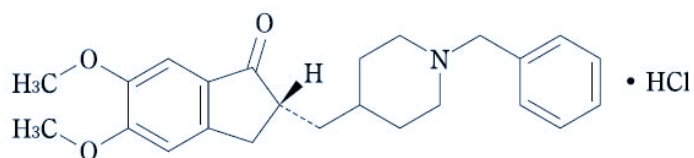
#### (2) 洋名(命名法)

Donepezil Hydrochloride (JAN)  
Donepezil (INN)

#### (3) ステム(stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 415.95

5. 化学名(命名法)又は本質

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

(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。  
結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

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： $E_{1cm}^{1\%}$ (230 nm)：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, 定量法

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)

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

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

###### (2) 製剤の外観及び性状

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	 直径：約 6.1mm 厚さ：約 2.7mm 質量：約 84.5mg	AML DO /3
	黄色		
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	フィルムコーティング錠	 直径：約 7.1mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 140.0mg	AML DO /5
	白色		
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	フィルムコーティング錠	 直径：約 8.6mm 厚さ：約 4.7mm 質量：約 278.0mg	AML DO /10
	赤橙色		
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	KW344	
	白色		

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	 直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 200.0mg	AML DON /OD3
	黄色		
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg「アメル」	割線入り素錠	 直径：約 8.0mm 厚さ：約 3.3mm 質量：約 200.0mg	AML DON /OD5
	白色		
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「アメル」	素錠	 直径：約 9.5mm 厚さ：約 3.6mm 質量：約 300.0mg	AML DON /OD10
	淡赤色		

味：OD錠：レモン風味の香料を使用している

### (3) 識別コード

IV.1.(2)の項参照

錠剤：本体に表示。

細粒剤：包装資材に表示。

### (4) 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。

高密度：0.40±0.10 g/mL

### (5) その他

該当資料なし

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	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」
有効成分	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。
添加剤	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	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

販売名	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」
有効成分	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。	1g 中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。
添加剤	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	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
販売名	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」
有効成分	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 3mg を含有する。	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 5mg を含有する。
添加剤	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、フマル酸ステアリルナトリウム	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、フマル酸ステアリルナトリウム
販売名	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	
有効成分	1錠中、日局ドネペジル塩酸塩 10mg を含有する。	
添加剤	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、フマル酸ステアリルナトリウム	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

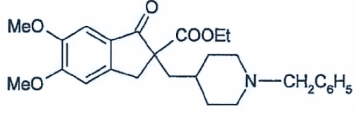
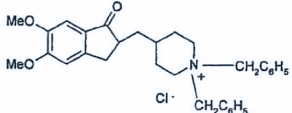
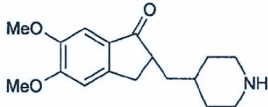
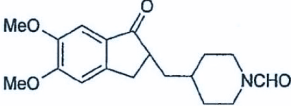
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質	構造式
Impurity I N-Benzyl-4-[(dimethoxyindanone-2-ethyl carboxylate)-2-methyl]piperidine (BIMP)	
Impurity II N-Dibenzyl-4-[(dimethoxyindanone)-2-me thyl]piperidine chloride (BDNPZ)	
Impurity III 4-[(dimethoxyindanone)-2-methyl]piperid ine (DDIMP)	
Impurity IV N-Formyl-4-[(dimethoxyindanone)-2-met hyl]piperidine (FDDIMP)	

## 6. 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<sup>6)</sup>

剤形	錠 3 mg、錠 5 mg、錠 10 mg
試験期間	36 ヶ月
試験条件	温度：25±2℃、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	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<sup>7)</sup>

剤形	錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 0.5%、OD 錠 3mg、OD 錠 5mg、OD 錠 10mg
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	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<sup>8)</sup>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	1000 lx、 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
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

**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
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

**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
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<sup>8)</sup>

**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
定量法	95.0～105.0%	100.0	100.1	100.9

光(25℃、120 万 lx・hr<sup>※1</sup>、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
定量法	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
定量法	95.0～105.0%	100.6	100.3	100.8

光(25℃、120万 lx・hr<sup>※1</sup>、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
定量法	95.0～105.0%	100.6	100.4	100.0

※1. 1000 lx、50日間

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「アメル」と他剤との配合変化試験結果(2011年11月改訂)<sup>9)</sup>

参照先：共和薬品工業株式会社医療関係者用ホームページ

<https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/>

## 9. 溶出性

### (1) 溶出挙動における類似性<sup>10)</sup>

#### 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：900 mL、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.)

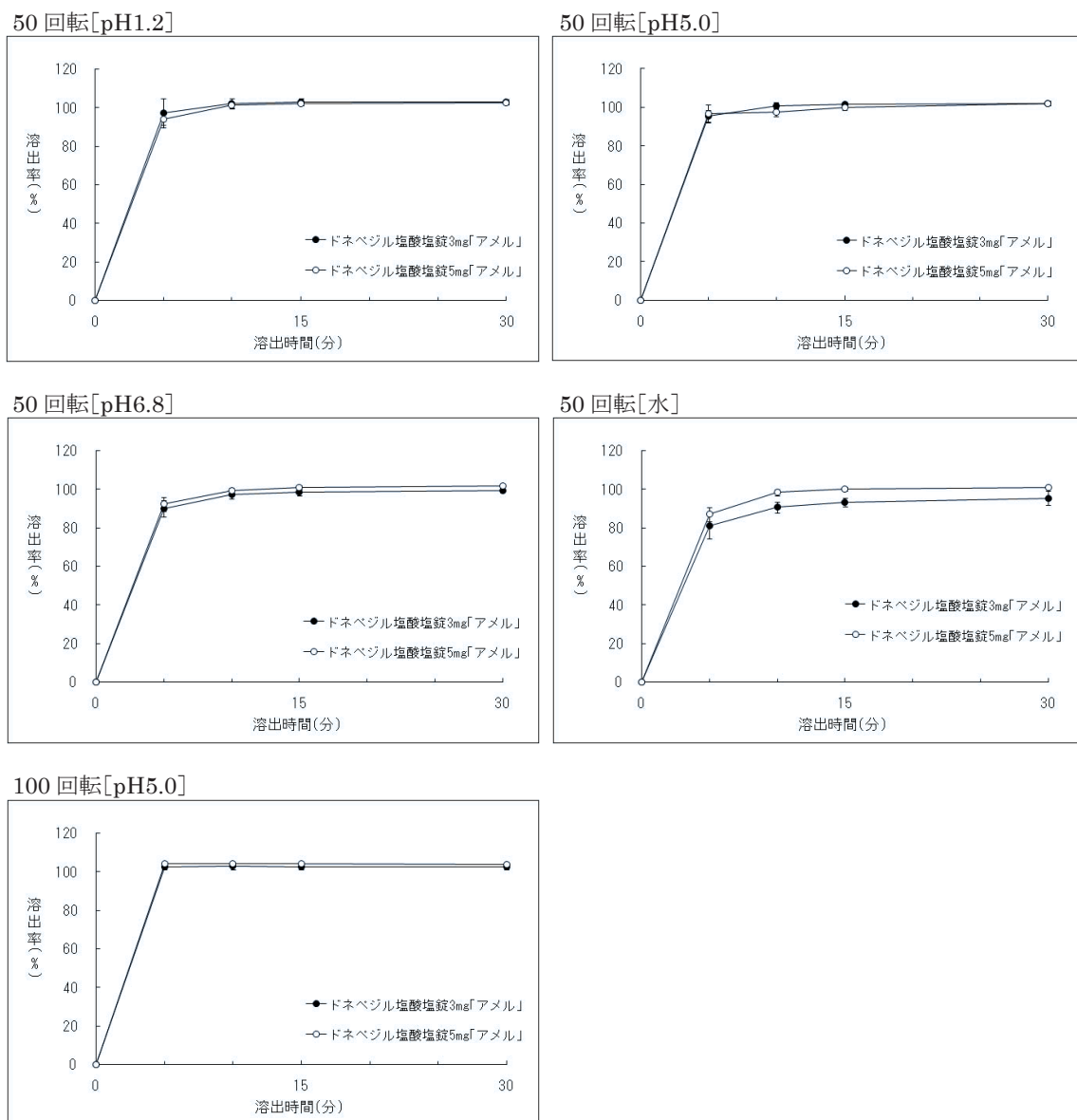


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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)

50 rpm、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		

50 rpm、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		

50 rpm、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		

50 rpm、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				

100 rpm、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)及びアリセプト錠 5mg (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：900 mL、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

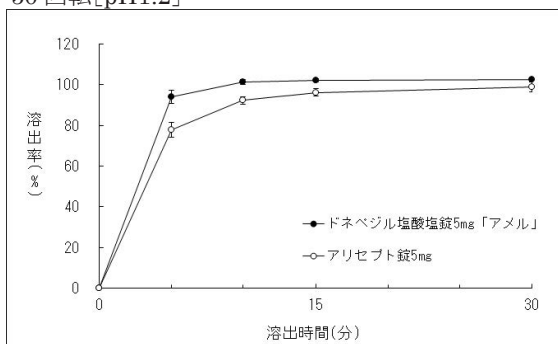
判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2 pH5.0 pH6.8 水	
	100	pH1.2	

試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

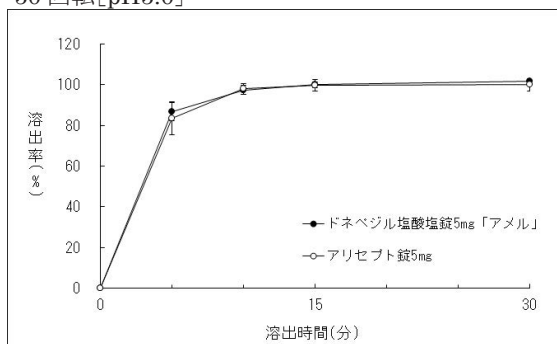
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

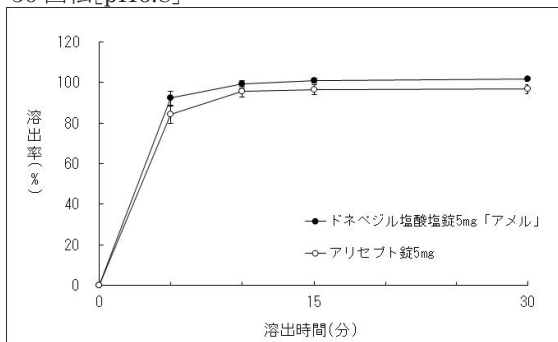
50 回転 [pH1.2]



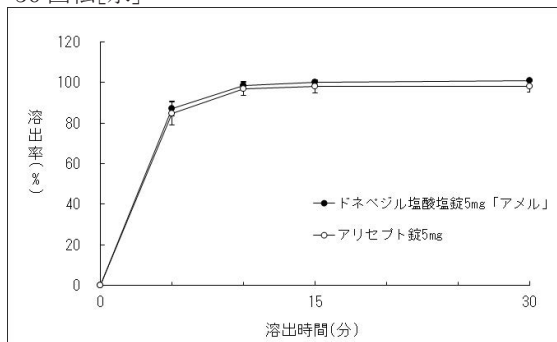
50 回転 [pH5.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

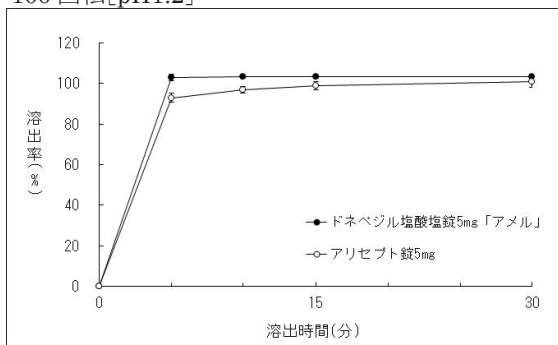


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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)及びアリセプト錠 10mg (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：900 mL、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.)

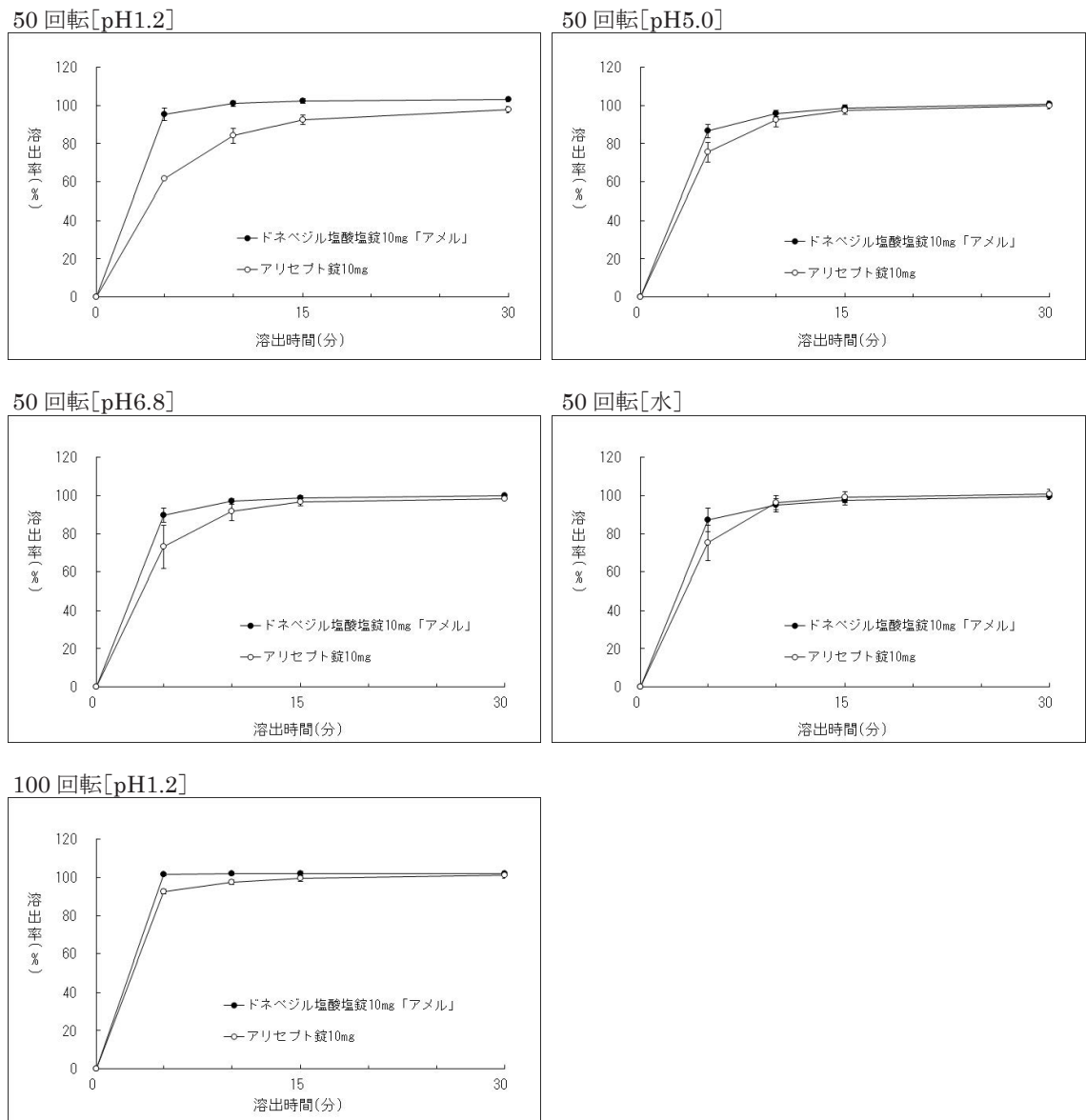


表. 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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」

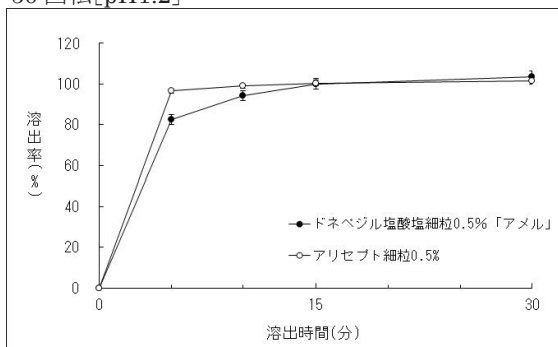
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」(試験製剤) 及びアリセプト細粒 0.5% (標準製剤) の溶出挙動の類似性を評価した。

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：900 mL、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		

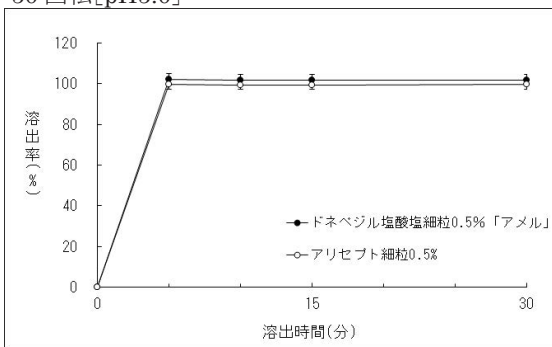
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

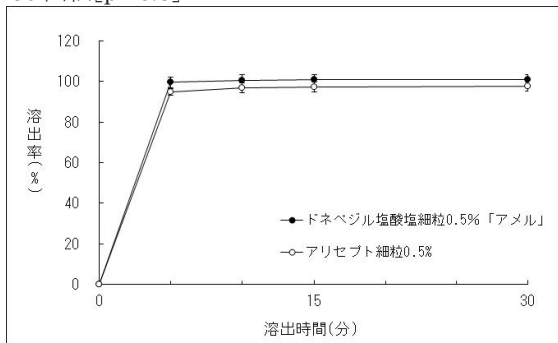
50 回転[pH1.2]



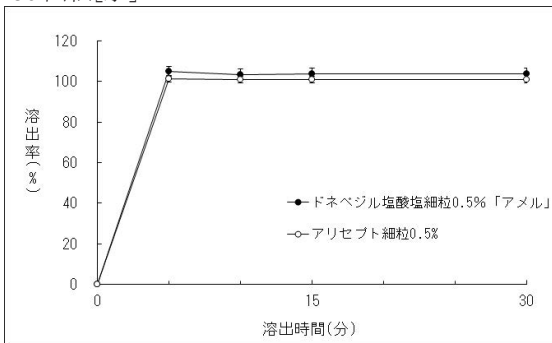
50 回転[pH5.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH6.8]

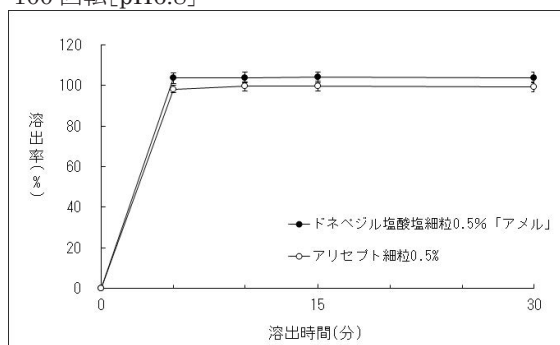


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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 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：900 mL、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.)

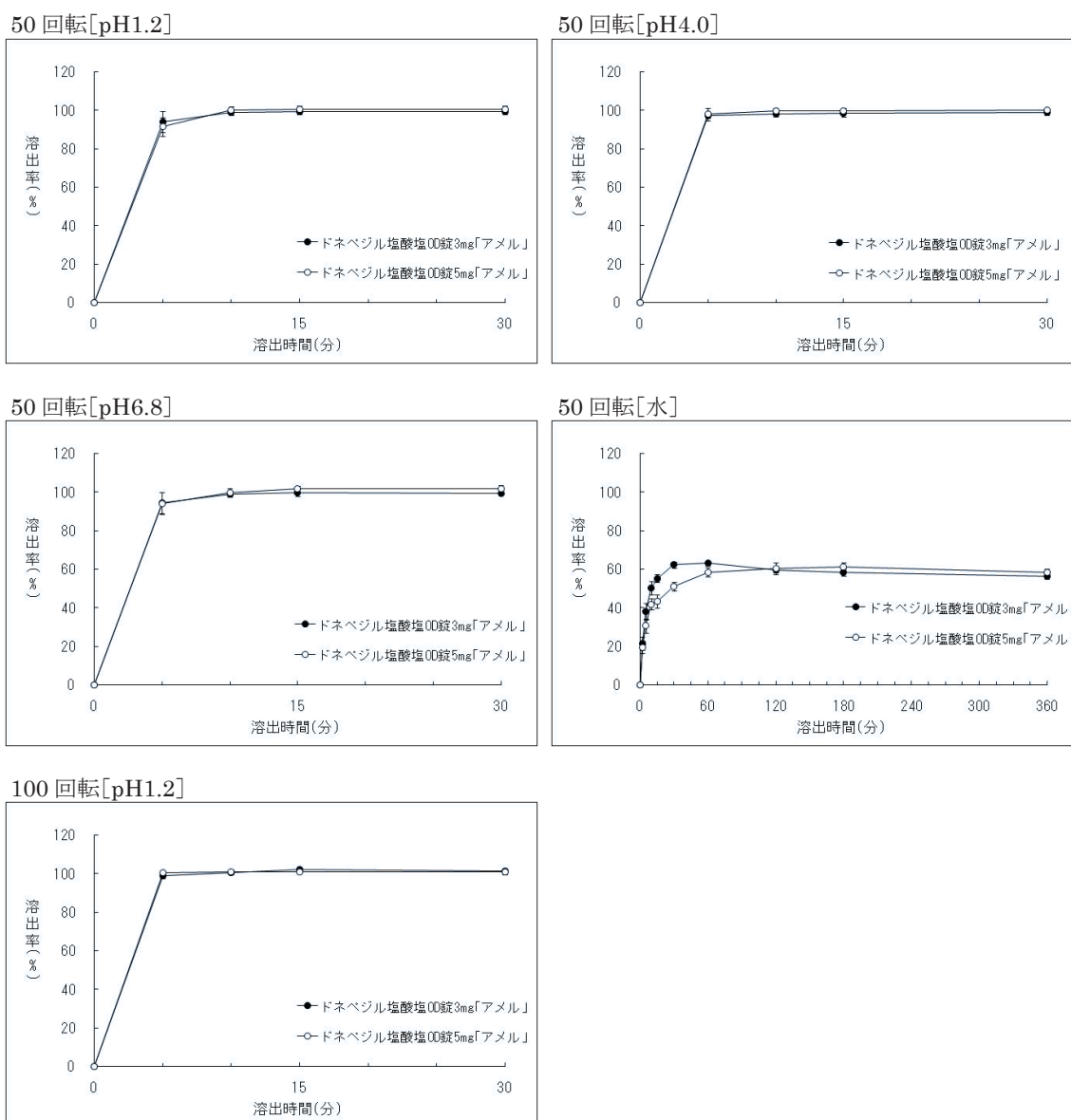


表 1. 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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)

50 rpm、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				

## 50 rpm、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		

## 50 rpm、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		

## 50 rpm、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		

100 rpm、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		

### ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「アメル」

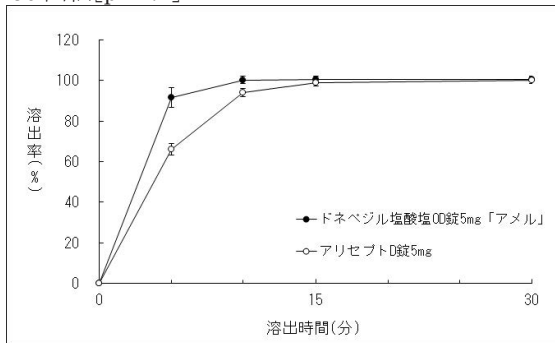
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「アメル」及びアリセプト D錠 5mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

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：900 mL、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。	

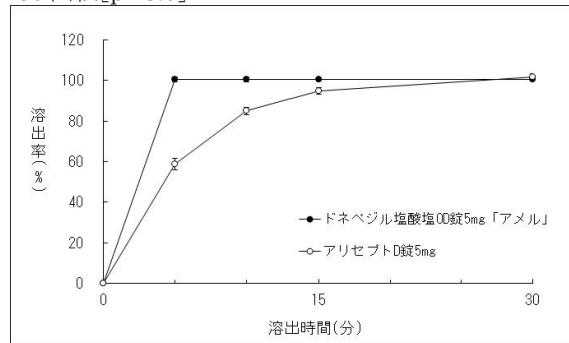
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

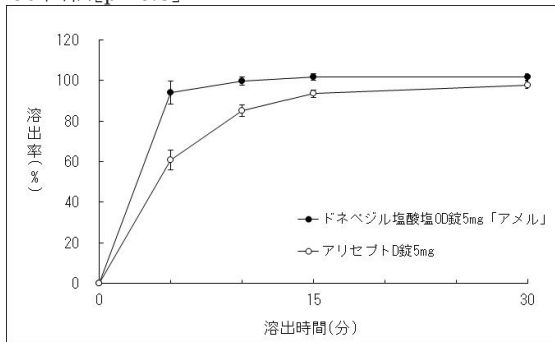
50 回転 [pH1.2]



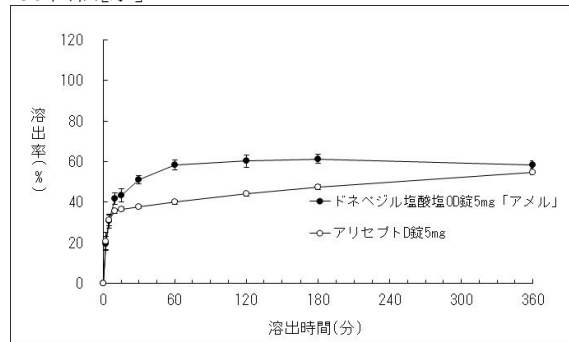
50 回転 [pH3.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH6.8]

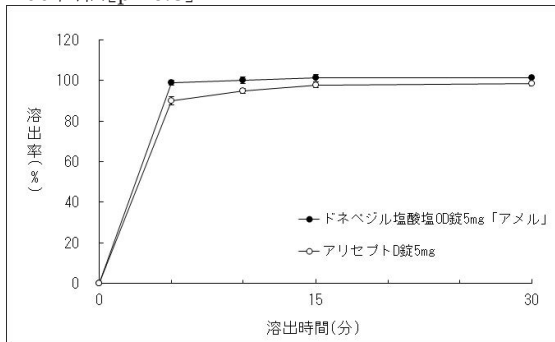




表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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	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」

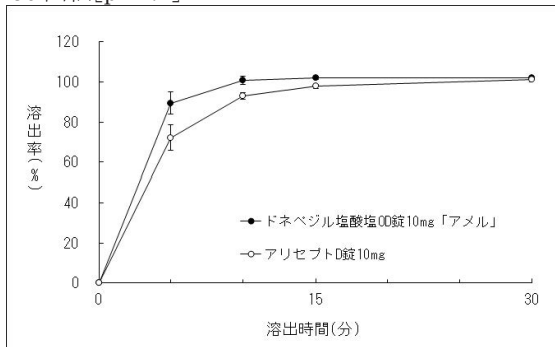
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「アメル」及びアリセプト D錠 10mg (標準製剤)の溶出挙動の類似性を評価した。

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：900 mL、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。	

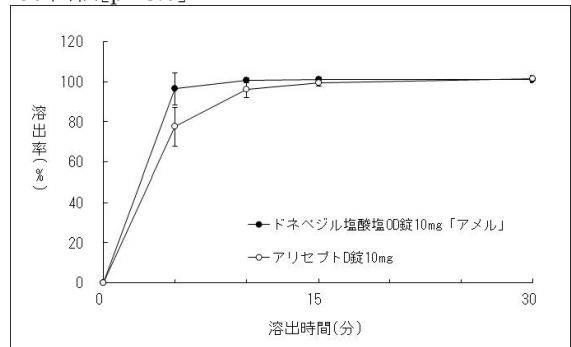
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.)

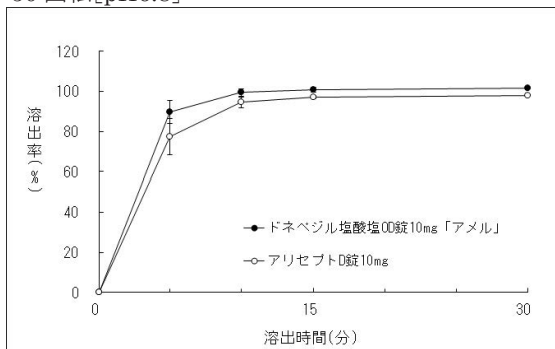
50 回転 [pH1.2]



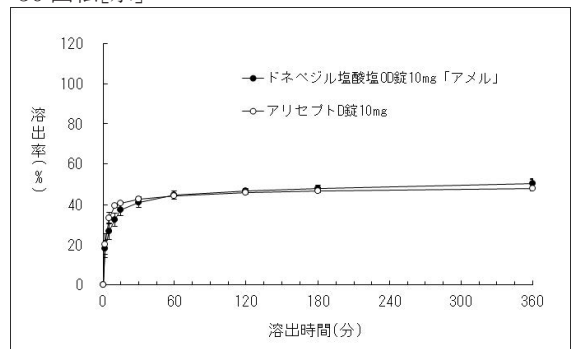
50 回転 [pH3.0]



50 回転 [pH6.8]



50 回転 [水]



100 回転 [pH1.2]

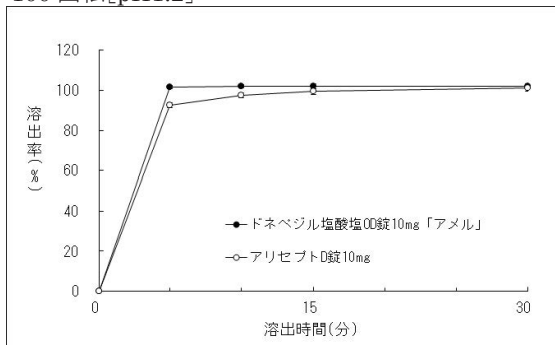


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

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	適合
			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	50 rpm	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	50 rpm	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%	50 rpm	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	50 rpm	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	50 rpm	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	50 rpm	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	50 rpm	pH6.8 の溶出試験第 2 液	15 分	80%以上

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

## (2) 包装

<ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」>

28 錠[14 錠 (PTP) × 2]

<ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」>

28 錠[14 錠 (PTP) × 2]、140 錠[14 錠 (PTP) × 10]、100 錠[瓶、バラ]

<ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」>

28 錠[14 錠 (PTP) × 2]

<ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」>

16.8g [0.6g (分包) × 28]、56g [1.0g (分包) × 56]、100g [瓶、バラ]

<ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」>

28 錠[14 錠 (PTP) × 2、乾燥剤入り]、140 錠[14 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

<ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」>

28 錠[14 錠 (PTP) × 2、乾燥剤入り]、140 錠[14 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]、  
100 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

<ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」>

28 錠[14 錠 (PTP) × 2、乾燥剤入り]、140 錠[14 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]、  
100 錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 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)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <効能共通>

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

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

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

##### <アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制>

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

##### <レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制>

5.5 本剤は、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。

5.6 精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。  
[17.1.3、17.1.4、17.2.1 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### <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。

投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総

合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

(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。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

＜軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症＞

#### 国内第Ⅲ相試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 268 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 5 mg (3 mg/日を 1 週間投与後、5 mg/日を 23 週間投与)又はプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において 5 mg 群はプラセボ群と比較して有意に優れていた。「改善」以上の割合は 5 mg 群 17%、プラセボ群 13%、「軽度悪化」以下の割合は 5 mg 群 17%、プラセボ群 43%であった。

最終全般臨床症状評価

判定 投与群		著明 改善	改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	悪化	著明 悪化	判定 不能	合計
5 mg	例数	1	19	40	36	15	4	0	1	116
	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	
	区分%	(17)		(34)	(31)	(17)				
プラ セボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%	(13)		(9)	(36)	(43)				

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

ADAS-Jcog の経時変化

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

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度である CDR の経時変化を表に示す(最終解析対象：228 例)。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5 mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた<sup>11, 12)</sup>。

CDR 合計点の経時変化

評価時期	投与群	0 週からの変化量 <sup>※1</sup>	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 <sup>※2</sup>
12 週	5 mg	-0.12±0.08 (113)	—
	プラセボ	0.23±0.10 (109)	0.35
24 週	5 mg	-0.14±0.13 (104)	—
	プラセボ	0.72±0.17 (95)	0.86
最終 <sup>※3</sup>	5 mg	-0.10±0.12 (116)	—
	プラセボ	0.75±0.15 (112)	0.85

(マイナス値は改善を示す。)

※1. [各評価時期の値] - [0 週の値]

※2. [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値] - [5 mg 群の 0 週からの変化量の平均値]

※3. 最終時は原則として 24 週時の評価としたが、中止・脱落例については、12 週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。



## <高度のアルツハイマー型認知症>

### 国内第Ⅱ相試験

高度のアルツハイマー型認知症患者 302 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 4 週間投与、次いで 10 mg/日を 18 週間投与)、5 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 22 週間投与)又はプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus (全般的臨床症状評価)において 10 mg 群はプラセボ群と比較して有意に優れていた(最終解析対象：287 例)。

最終時の CIBIC plus

判定投与群		著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
10 mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5 mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

認知機能を評価する SIB 得点の最終時の変化量を表に示す(最終解析対象：290 例)。投与開始時との得点差の平均では、5 mg 群、10 mg 群それぞれ、6.7 点、9.0 点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた<sup>13, 14)</sup>。

最終時<sup>\*1</sup>の SIB

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

(プラス値は改善を示す。)

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

※2. [最終の値] - [0 週の値]

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

## <レビー小体型認知症>

### 国内第Ⅱ相試験

レビー小体型認知症患者(MMSE 得点：10 点以上 26 点以下) 140 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 4 週間投与、次いで 10 mg/日を 6 週間投与)、5 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 10 週間投与)、3 mg 又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価する CIBIC plus において、3 mg 群、5 mg 群、10 mg 群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

最終時の CIBIC plus

判定 投与群		著明 改善	改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	悪化	著明 悪化	合計
10 mg	例数	1	3	13	8	1	0	0	26
	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	
5 mg	例数	5	5	10	4	2	2	0	28
	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	
3 mg	例数	1	5	14	6	1	0	1	28
	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	
プラ セボ	例数	0	1	8	5	10	3	0	27
	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	

認知機能を評価する MMSE 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3 mg 群、5 mg 群、10 mg 群それぞれ 1.8 点、4.1 点、2.8 点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時<sup>\*1</sup>の MMSE

投与群	0 週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
10 mg	2.3±3.2 (30)	2.8
5 mg	3.5±3.2 (30)	4.1
3 mg	1.2±3.8 (30)	1.8
プラセボ	-0.6±2.7 (28)	-

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI-2 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3 mg 群、5 mg 群、10 mg 群それぞれ -2.4 点、-3.6 点、-5.2 点であり、5 mg 群、10 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時<sup>\*1</sup>の NPI-2

投与群	0 週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
10 mg	-5.1±4.6 (31)	-5.2
5 mg	-3.4±3.9 (30)	-3.6
3 mg	-2.2±6.1 (30)	-2.4
プラセボ	0.2±4.0 (28)	-

(マイナス値は改善を示す。)

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない<sup>15, 16)</sup>。

### 国内第Ⅲ相試験

レビー小体型認知症患者(MMSE 得点：10 点以上 26 点以下) 142 例を対象にドネペジル塩酸塩錠 10 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 4 週間投与、次いで 10 mg/日を 6 週間投与)、5 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 10 週間投与)又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価する MMSE 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5 mg 群、10 mg 群それぞれ 0.8 点、1.6 点であり、10 mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時<sup>\*1</sup>の MMSE

投与群	0 週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
10 mg	2.2±0.4 (49)	1.6
5 mg	1.4±0.5 (43)	0.8
プラセボ	0.6±0.5 (44)	—

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI-2 得点の最終時の変化量では、5 mg 群、10 mg 群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時<sup>\*1</sup>の NPI-2

投与群	0 週からの変化量 <sup>*2</sup>	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 <sup>*3</sup>
10 mg	-2.8±0.5 (49)	-0.7
5 mg	-1.8±0.6 (45)	0.4
プラセボ	-2.1±0.6 (44)	—

(マイナス値は改善を示す。)

※1.最終時は原則として 12 週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2. [最終の値] - [0 週の値]

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

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない<sup>1)</sup>。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

製造販売後調査等

レビー小体型認知症患者を対象とした国内製造販売後臨床試験

レビー小体型認知症患者(MMSE 得点：10 点以上 26 点以下)を対象に、ドネペジル塩酸塩錠 10 mg (3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 4 週間投与、次いで 10 mg/日又は減量時 5 mg/日を 6 週間投与)又はプラセボを 12 週間投与する治療期(二重盲検プラセボ対照)と、治療期を完了した被験者にドネペジル塩酸塩錠 10 mg (治療期ドネペジル塩酸塩群では 10 mg/日又は減量時 5 mg/日、治療期プラセボ群では 3 mg/日を 2 週間投与後、5 mg/日を 4 週間投与、その後は 10 mg/日又は減量時 5 mg/日)を 48 週間投与する継続投与期(非盲検非対照)からなる製造販売後臨床試験を実施した。

治療期では 160 例にドネペジル塩酸塩又はプラセボが投与され、主要評価項目である治療期における最終評価時の全般臨床症状(CIBIC plus 総合評価)の分布において、プラセボ群とドネペジル塩酸塩群との間に有意差は認められなかった(p=0.408、2 標本 Wilcoxon 検定、最終解析の有意水準は両側 0.046)。

最終時の CIBIC plus

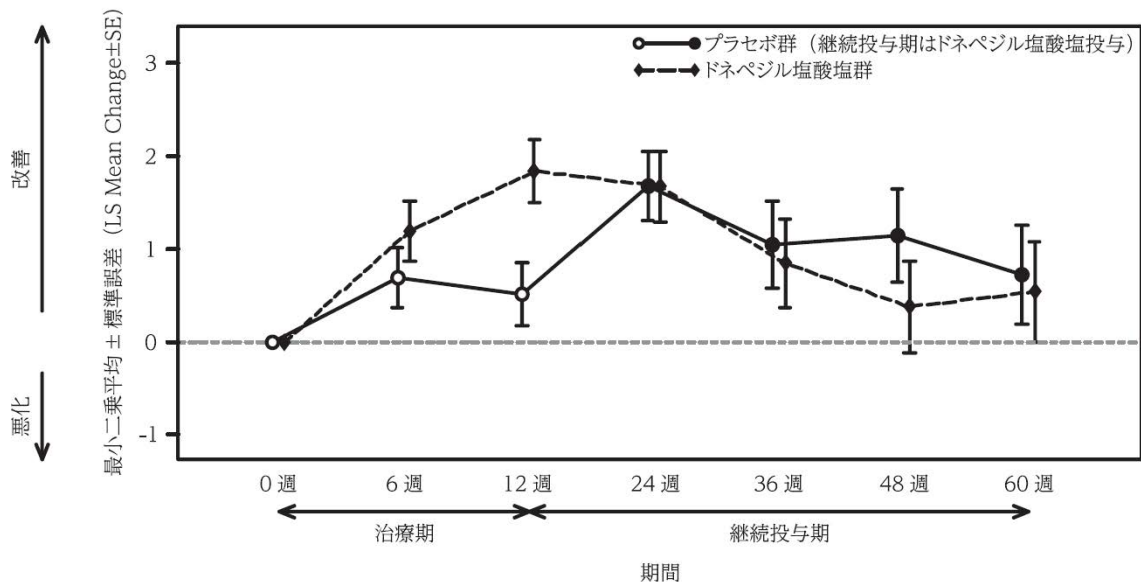
判定投与群		著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	22	17	19	5	0	74
	%	(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	32	14	5	1	76
	%	(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	

なお、投与開始前の幻視の有無別での治療期における最終評価時の全般臨床症状(CIBIC plus 総合評価)の分布は以下のとおりであった。

最終評価時の CIBIC plus (幻視の有無別)

判定投与群		著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計	
幻視あり	ドネペジル塩酸塩	例数	1	10	14	9	11	3	0	48
		%	(2)	(21)	(29)	(19)	(23)	(6)	(0)	
	プラセボ	例数	0	3	14	19	10	4	1	51
		%	(0)	(6)	(27)	(37)	(20)	(8)	(2)	
幻視なし	ドネペジル塩酸塩	例数	0	0	8	8	8	2	0	26
		%	(0)	(0)	(31)	(31)	(31)	(8)	(0)	
	プラセボ	例数	0	3	4	13	4	1	0	25
		%	(0)	(12)	(16)	(52)	(16)	(4)	(0)	

143 例が治療期を完了し、そのうち 139 例が継続投与期に移行し、105 例が継続投与期を完了した。副次評価項目である各評価時期(治療期及び継続投与期)における MMSE のベースラインからの変化量の推移は次図のとおりであった。



プラセボ群は 12 週からドネペジル塩酸塩錠 3 mg/日、14 週から 5 mg/日、18 週から 10 mg/日投与を開始(5 mg/日への減量可)。投与群、時点、投与群と時点の交互作用を因子とし、MMSE のベースライン値及びスクリーニング期間の変化量を共変量とした MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)。共分散構造は無構造とした。

各評価時期(治療期及び継続投与期)における MMSE のベースラインからの変化量の推移

本試験では、全般臨床症状に対するドネペジル塩酸塩の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない。

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン(ACh)を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)を可逆的に阻害することにより脳内ACh量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する<sup>1~5)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) AChE 阻害作用及び AChE に対する選択性

*In vitro*でのAChE阻害作用の $IC_{50}$ 値は6.7 nmol/Lであり、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用の $IC_{50}$ 値は7,400 nmol/Lであった。AChEに対し選択的な阻害作用を示した<sup>2)</sup>。

##### 2) 脳内 AChE 阻害作用及び ACh 増加作用

経口投与により、ラット脳のAChEを阻害し、また脳内AChを増加させた<sup>3,4)</sup>。

##### 3) 学習障害改善作用

脳内コリン作動性神経機能低下モデル(内側中隔野の破壊により学習機能が障害されたラット)において、経口投与により学習障害改善作用を示した<sup>5)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

健康成人男子を対象に、錠剤を絶食下单回経口投与したときの最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量の増加に依存して高くなった。

5 mg 又は 10 mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した<sup>17)</sup>。

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

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

CL/F：総クリアランス  
(Mean±S.D., n = 6)

##### 2) 反復投与

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

注)承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 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では「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。」である。

### 3) 生物学的同等性試験

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」又は各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<sup>19, 20)</sup>。

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><b>ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」</b> 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」又はアリセプト錠 5mgそれぞれ1錠を150 mL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><b>ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」</b> 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」又はアリセプト錠 10mgそれぞれ1錠を、150 mL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5 mL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>

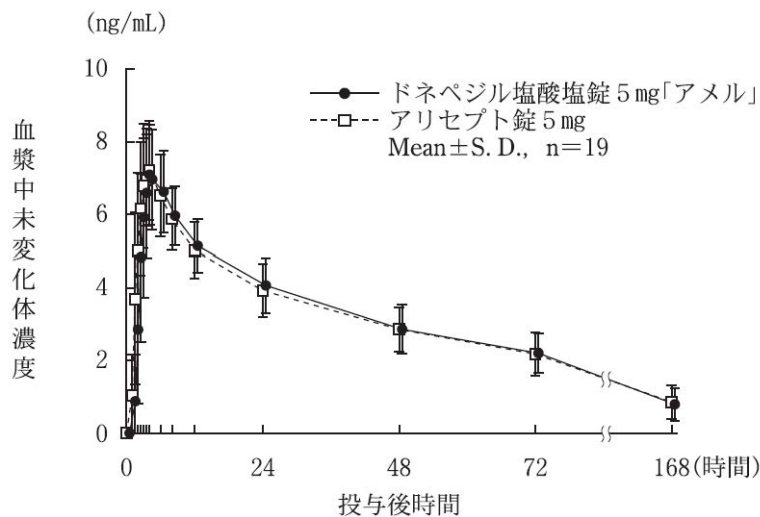
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0-168)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	407.2±89.2	7.7±1.2	3.7±1.3	66.6±14.6
アリセプト錠 5mg	406.2±94.1	7.7±1.3	3.7±1.0	70.8±18.3

(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)～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 <sub>(0→168)</sub>	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)～log(1.0570)	log(0.9508)～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」

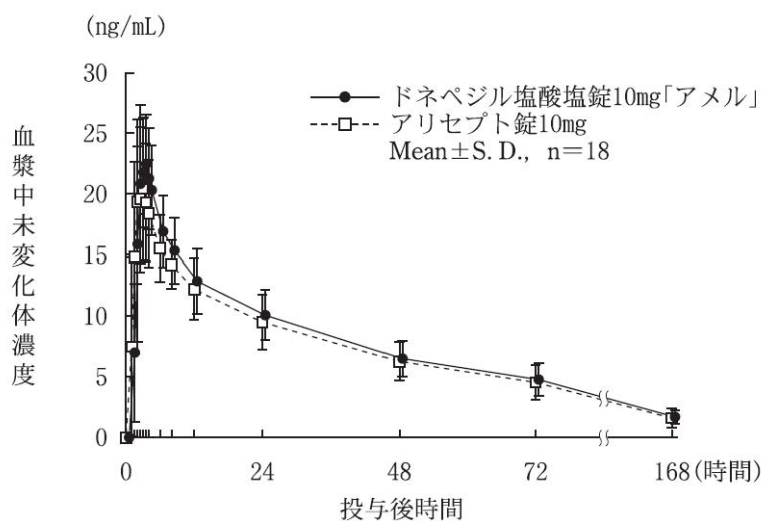
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→168)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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
アリセプト錠 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 <sub>(0→168)</sub>	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」<sup>21)</sup>

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」又はアリセプト細粒 0.5% 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 包又はアリセプト細粒 0.5% 1 包を 150 mL 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 7 mL (血漿として約 2.5 mL) とした。
分析法	LC/MS/MS 法

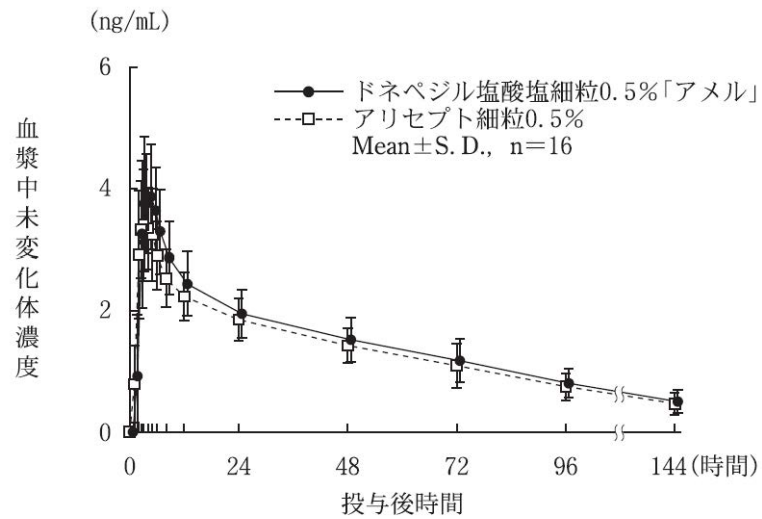
#### <薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→144)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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
アリセプト細粒 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 <sub>(0→144)</sub>	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) <sup>22)</sup>**

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」又はアリセプト D 錠 5mg 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	<b>&lt;水なし&gt;</b> 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」又はアリセプト D 錠 5mg それぞれ 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。 <b>&lt;水あり&gt;</b> 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」又はアリセプト D 錠 5mg それぞれ 1 錠を 150 mL 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 7 mL (血漿として約 2.5 mL)とした。
分析法	LC/MS/MS 法

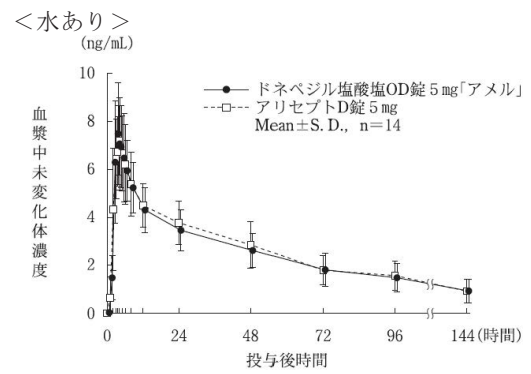
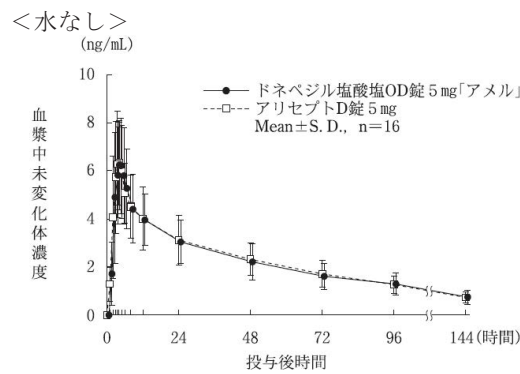
**<薬物動態パラメータ>**

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>(0→144)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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
	アリセプト D 錠 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
	アリセプト D 錠 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

		AUC <sub>(0→144)</sub>	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	$\log(0.9336) \sim \log(1.0318)$	$\log(0.9382) \sim \log(1.0704)$
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	$\log(0.9065) \sim \log(1.0252)$	$\log(0.9186) \sim \log(1.1036)$



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) <sup>23)</sup>**

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」又はアリセプト D錠 10mg 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	<b>&lt;水なし&gt;</b> 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」又はアリセプト D錠 10mg それぞれ 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。 <b>&lt;水あり&gt;</b> 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」又はアリセプト D錠 10mg それぞれ 1 錠を 150 mL 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 7 mL (血漿として約 2.5 mL)とした。
分析法	LC/MS/MS 法

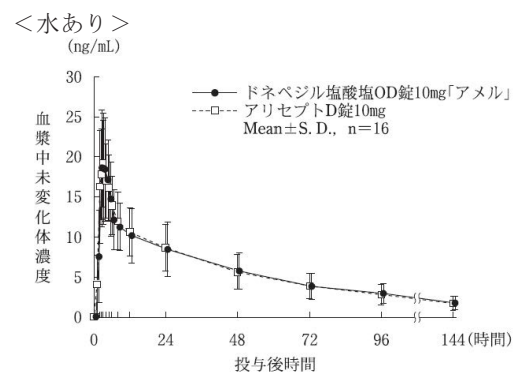
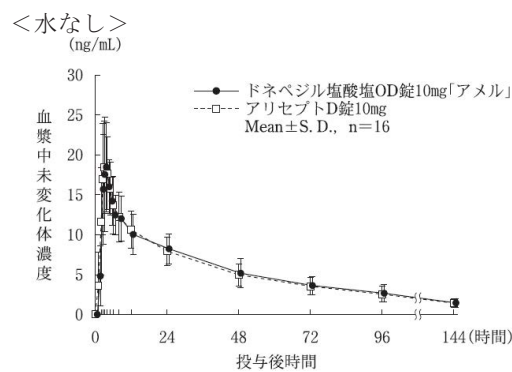
**<薬物動態パラメータ>**

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>(0-144)</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (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
	アリセプト D錠 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
	アリセプト D錠 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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

		AUC <sub>(0→144)</sub>	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	$\log(0.9563) \sim \log(1.0678)$	$\log(0.9344) \sim \log(1.0798)$
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	$\log(0.9293) \sim \log(1.0574)$	$\log(0.8970) \sim \log(1.0616)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠 2mg<sup>注)</sup>で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった<sup>24)</sup>。「VIII. 7. 相互作用」の項参照

注) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 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では「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。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

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

### (4) クリアランス<sup>25)</sup>

CL/F (総クリアランス)は 0.141 L/hr/kg

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし



(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -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

(6) 血漿蛋白結合率

*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は 88.9%であり、*in vivo* での血清蛋白結合率は 92.6%であった<sup>26, 27)</sup>。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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<sup>28)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

*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<sup>28)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男子を対象に錠 2 mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したとき、投与後 7 日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の 9.4%であり、代謝物を含めると 29.6%であった。また、10 mg の単回経口投与後、11 日目までに排泄された未変化体は尿中で 10.6%、糞中で 1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は 35.9%であり、糞中排泄率は 8.4%であった<sup>29)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

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。

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に錠 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった<sup>30)</sup>(外国人データ)。

### 2) 肝機能障害患者

アルコール性肝硬変患者を対象に錠 5 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者の C<sub>max</sub> が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった<sup>31)</sup>(外国人データ)。

### 3) 高齢者

高齢者を対象に錠 2 mg<sup>注)</sup>を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が 1.5 倍有意に延長したが、C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub> 及び AUC に有意な差は認められなかった<sup>32)</sup>。

## 11. その他

該当資料なし

注) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 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では「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。」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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。[11.1.6 参照]

8.2 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

8.3 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬(ガランタミン等)と併用しないこと。

8.4 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 心疾患(心筋梗塞、弁膜症、心筋症等)を有する患者、電解質異常(低カリウム血症等)のある患者

QT延長、心室頻拍(Torsade de pointesを含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)等があらわれることがある。[11.1.1参照]

##### 9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

##### 9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

##### 9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

##### 9.1.5 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者

線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験(ラット経口 10mg/kg)で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットに<sup>14</sup>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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

11.1.1 QT 延長(0.1～1%未満)、心室頻拍(Torsade de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈(各頻度不明)、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)、失神(各0.1～1%未満)

心停止に至ることがある。[9.1.1 参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全(各0.1%未満)

11.1.3 消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)(0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔(頻度不明)、消化管出血(0.1%未満)

本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがある。

11.1.4 肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.1～1%未満)、黄疸(頻度不明)

11.1.5 脳性発作(てんかん、痙攣等)(0.1～1%未満)、脳出血、脳血管障害(各0.1%未満)

11.1.6 錐体外路障害(アルツハイマー型認知症：0.1～1%未満、レビー小体型認知症：9.5%)

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.7 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

### 11.1.8 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

### 11.1.9 呼吸困難(0.1%未満)

### 11.1.10 急性膵炎(0.1%未満)

### 11.1.11 急性腎障害(0.1%未満)

### 11.1.12 原因不明の突然死(0.1%未満)

### 11.1.13 血小板減少(0.1%未満)

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Al-Pの上昇		
循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
その他		CK、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮腫

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

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

#### 13.2 処置

アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0～2.0 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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

<錠・OD錠>

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

#### 14.2 薬剤調製時の注意

<OD錠>

14.2.1 自動分包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。

#### 14.3 薬剤服用時の注意

<OD錠>

14.3.1 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。

14.3.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。



## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症(本適応は国内未承認)と診断された患者を対象(アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外)に 6 カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験 3 試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5mg 群 1.0% (2/198 例)、ドネペジル塩酸塩 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) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(イヌ)で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

---

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：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

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

<細粒>

細粒バラ包装は開栓後、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、細粒分包は遮光フィルムを使用している)。

<OD錠>

20.1 PTP包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること(なお、光により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)。

20.2 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)。

<OD錠10mg>

20.3 錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：アリセプト錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg、細粒 0.5%、OD錠 3mg、OD錠 5mg、OD錠 10mg

同効薬：リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1996年11月25日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」	2011年7月15日	22300AMX00991	2011年11月28日	2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	2011年7月15日	22300AMX00992	2011年11月28日	2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	2013年8月15日	22500AMX01459	2012年12月13日	2012年12月13日
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」	2011年7月15日	22300AMX00831	2011年11月28日	2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg 「アメル」	2011年7月15日	22300AMX00829	2011年11月28日	2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩 OD錠 5mg 「アメル」	2011年7月15日	22300AMX00830	2011年11月28日	2011年11月28日
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg 「アメル」	2013年8月15日	22500AMX01438	2012年12月13日	2012年12月13日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

2023年4月26日：「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制の「用法及び用量」に以下の内容を追記した。

「投与開始 12 週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ドネペジル塩酸塩錠 3mg 「アメル」	1190012F1123	1190012F1123	120921101	622092101
ドネペジル塩酸塩錠 5mg 「アメル」	1190012F2120	1190012F2120	120922801	622092201
ドネペジル塩酸塩錠 10mg 「アメル」	1190012F5013	1190012F5145	122760401	622276001
ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」	1190012C1011	1190012C1038	120923501	622092301
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg 「アメル」	1190012F3118	1190012F3118	120919801	622091901
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg 「アメル」	1190012F4017	1190012F4114	120920401	622092001
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「アメル」	1190012F6010	1190012F6141	122759801	622275901

## 14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

### 1. 引用文献

- 1) Ikeda, M. et al. : *Alzheimers Res. Ther.*, 2015 ; 7 ( 4 ) : 1-10 ( D-001379 )  
( PMID : 25713599 )
- 2) 山西嘉晴, 他 : 薬理と治療. 1998 ; 26 ( S ) : S1277-S1282 ( D-001380 )
- 3) 山西嘉晴, 他 : 薬理と治療. 1998 ; 26 ( S ) : S1283-S1294 ( D-001381 )
- 4) 小笹貴史, 他 : 薬理と治療. 1998 ; 26 ( S ) : S1303-S1311 ( D-001382 )
- 5) 小倉博雄, 他 : 薬理と治療. 1998 ; 26 ( S ) : S1313-S1320 ( D-001383 )
- 6) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(長期保存試験)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(加速試験)
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験(無包装)
- 9) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : ドネペジル塩酸塩細粒 0.5% 「アメル」と他剤との配合変化試験結果
- 10) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 溶出試験
- 11) Homma, A. et al. : *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2000 ; 11 ( 6 ) : 299-313 ( D-001373 )  
( PMID : 11044775 )
- 12) 臨床第Ⅲ相試験(アリセプト錠 : 1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要ト-2- ( 5 ) )  
( D-001374 )
- 13) Homma, A. et al. : *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2008 ; 25 ( 5 ) : 399-407 ( D-001375 )  
( PMID : 18391486 )
- 14) 高度アルツハイマー型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(アリセプト錠/D 錠/細粒 : 2007 年 8 月 23 日承認、審査報告書) ( D-001376 )
- 15) レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験(アリセプト錠/細粒/D 錠/内服ゼリー/ドライシロップ : 2014 年 9 月 19 日承認、申請資料概要 2.7.6.1) ( D-001377 )
- 16) Mori, E. et al. : *Ann. Neurol.*, 2012 ; 72 ( 1 ) : 41-52 ( D-001378 ) ( PMID : 22829268 )
- 17) 健康成人における薬物動態(単回経口投与試験)(アリセプト錠 : 1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3- ( 1 ) ) ( D-001360 )
- 18) 健康成人における薬物動態(反復経口投与試験)(アリセプト錠 : 1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3- ( 1 ) ) ( D-001361 )
- 19) 森規勝 : 新薬と臨牀. 2011 ; 60 ( 9 ) : 1871 [錠 5mg] ( D-001384 )
- 20) 社内資料 : 生物学的同等性試験[錠 10mg] ( D-001385 )
- 21) 湯地和歌子, 他 : 新薬と臨牀. 2011 ; 60 ( 9 ) : 1862 [細粒 0.5%] ( D-001386 )
- 22) 湯地和歌子ほか : 新薬と臨牀, 60 ( 9 ) , 1848 ( 2011 ) [OD 錠 5mg] ( D-001362 )
- 23) 社内資料 : 生物学的同等性試験[OD 錠 10mg]
- 24) 食事の影響(アリセプト錠 : 1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-3- ( 2 ) ) ( D-001364 )
- 25) 第十七改正日本薬局方 解説書, ドネペジル塩酸塩, 廣川書店(2016)
- 26) 血漿蛋白質との結合(アリセプト錠 : 1999 年 10 月 8 日承認、申請資料概要へ-2- ( 2 ) )  
( D-001365 )

- 27)健康成人における薬物動態(蛋白結合率)(アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要へ-3- (1)) (D-001366)
- 28)松井賢司, 他：薬物動態. 2000 ; 15 (2) : 101-111 (D-001367)
- 29)健康成人における薬物動態(代謝及び排泄)(アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要へ-3- (1)) (D-001368)
- 30)Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46. (S.1) : 56-60 (D-001369)  
(PMID : 9839768)
- 31)Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46. (S.1) : 51-55 (D-001370)  
(PMID : 9839767)
- 32)高齢者における薬物動態(アリセプト錠：1999年10月8日承認、申請資料概要へ-3- (3))  
(D-001371)

## 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

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (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
定量法 <sup>*1</sup>	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
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	101.5	102.0	101.2

※1.3回の平均値(%)

###### 光(60万lx・hr<sup>\*1</sup>、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
定量法 <sup>*2</sup>	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°C75%RH、35日)、温度(40°C、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°C、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
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	101.5	102.3	101.0

※1.3回の平均値(%)

#### 温度(40°C、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
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	101.5	102.2	101.9

※1.3回の平均値(%)

#### 光(60万lx・hr<sup>\*1</sup>、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
定量法 <sup>*2</sup>	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°C75%RH、35日)、温度(40°C、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°C、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
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	100.3	98.9	100.6

※1.3回の平均値(%)

#### 温度(40°C、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
定量法 <sup>*1</sup>	95.0～105.0%	100.3	99.8	101.0

※1.3回の平均値(%)

#### 光(60万lx・hr<sup>\*1</sup>、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
定量法 <sup>*2</sup>	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℃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	黄色の素錠	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 <sup>*1</sup>	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
定量法 <sup>*1</sup>	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
定量法 <sup>*1</sup>	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<sup>\*1</sup>、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
定量法 <sup>*2</sup>	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)、梶じほう、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℃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℃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℃)、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℃)、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℃)、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℃)、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℃)、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℃)、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℃)、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。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし