

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2008に準拠して作成

アルツハイマー型認知症治療剤

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

ドネペジル塩酸塩錠3mg/錠5mg「サワイ」

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%「サワイ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg/OD錠5mg「サワイ」

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD

ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠

剤形	錠3mg/錠5mg：フィルムコーティング錠 細粒0.5%：細粒剤 OD錠3mg：素錠(口腔内崩壊錠) OD錠5mg：割線入り素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品※ ※注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	錠3mg/OD錠3mg：1錠中日局ドネペジル塩酸塩3mg含有 錠5mg/OD錠5mg：1錠中日局ドネペジル塩酸塩5mg含有 細粒0.5%：1g中日局ドネペジル塩酸塩5mg含有
一般名	和名：ドネペジル塩酸塩 洋名：Donepezil Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2011年7月15日 薬価基準収載年月日：2011年11月28日 発売年月日：2011年11月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2011年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	30
1. 開発の経緯	1	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
II. 名称に関する項目	2	5. 慎重投与内容とその理由	30
1. 販売名	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
2. 一般名	2	7. 相互作用	31
3. 構造式又は示性式	2	8. 副作用	32
4. 分子式及び分子量	2	9. 高齢者への投与	34
5. 化学名(命名法)	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 小児等への投与	34
7. CAS登録番号	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
III. 有効成分に関する項目	4	13. 過量投与	34
1. 物理化学的性質	4	14. 適用上の注意	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	15. その他の注意	35
3. 有効成分の確認試験法	4	16. その他	35
4. 有効成分の定量法	4	IX. 非臨床試験に関する項目	36
IV. 製剤に関する項目	5	1. 薬理試験	36
1. 剤形	5	2. 毒性試験	36
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	37
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	1. 規制区分	37
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	2. 有効期間又は使用期限	37
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	3. 貯法・保存条件	37
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	37
7. 溶出性	11	5. 承認条件等	37
8. 生物学的試験法	18	6. 包装	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	18	7. 容器の材質	38
10. 製剤中の有効成分の定量法	18	8. 同一成分・同効薬	38
11. 力価	19	9. 国際誕生年月日	38
12. 混入する可能性のある夾雑物	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	19	11. 薬価基準収載年月日	38
14. その他	19	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	39
V. 治療に関する項目	20	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
1. 効能又は効果	20	14. 再審査期間	39
2. 用法及び用量	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	39
3. 臨床成績	20	16. 各種コード	39
VI. 薬効薬理に関する項目	22	17. 保険給付上の注意	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22	XI. 文献	40
2. 薬理作用	22	1. 引用文献	40
VII. 薬物動態に関する項目	23	2. その他の参考文献	40
1. 血中濃度の推移・測定法	23	XII. 参考資料	41
2. 薬物速度論的パラメータ	26	1. 主な外国での発売状況	41
3. 吸収	27	2. 海外における臨床支援情報	41
4. 分布	27	XIII. 備考	41
5. 代謝	28	その他の関連資料	41
6. 排泄	28		
7. 透析等による除去率	29		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	30		
1. 警告内容とその理由	30		

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/錠 5mg/細粒0.5%/OD錠 3mg/OD錠 5mg「サワイ」は、日局ドネペジル塩酸塩を含有するアルツハイマー型認知症治療剤である。

ドネペジル塩酸塩は、アセチルコリンエステラーゼを阻害し、脳内のアセチルコリン量を増加させ、脳内コリン作動性神経を賦活し、症状を改善する。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)
承認	2011年7月
上市	2011年11月

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 識別性を考慮し、錠剤本体に製品名(一般名)及び規格を印字[錠 3mg/錠 5mg]。
- 2) 唾液のみ(水なし)でも服用可能な口腔内崩壊錠である[OD錠 3mg/OD錠 5mg]。
- 3) アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害することによりシナプス間隙のアセチルコリン濃度を高め、脳内コリン作動性神経系を賦活して、アルツハイマー型認知症における認知機能障害の進行を抑制する。
- 4) 1日1回経口投与である。
- 5) 重大な副作用として、失神、徐脈、心ブロック、QT延長、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、急性腎不全、原因不明の突然死が報告されている(頻度不明)。
また、副作用として、発疹、そう痒感、食欲不振、嘔気、興奮、不穏、徘徊、振戦、LDHの上昇、AST(GOT)の上昇、動悸、血圧上昇、BUNの上昇、白血球減少、ヘマトクリット値減少、CK(CPK)の上昇、総コレステロールの上昇等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ドネペジル塩酸塩錠 3 mg「サワイ」
ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」
ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
ドネペジル塩酸塩OD錠 3 mg「サワイ」
ドネペジル塩酸塩OD錠 5 mg「サワイ」

2) 洋名

DONEPEZIL HYDROCHLORIDE
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE OD

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ドネペジル塩酸塩(JAN)

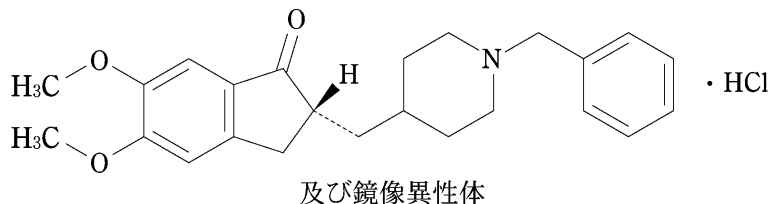
2) 洋名(命名法)

Donepezil Hydrochloride(JAN)
Donepezil(INN)

3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$
分子量 : 415.95

5. 化学名(命名法)
(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one monohydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
別名：塩酸ドネペジル

7. CAS 登録番号
120011-70-3[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。
- 2) 溶解性
水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
- 3) 吸湿性
吸湿性を有しない。²⁾
水分：0.2%以下(0.2g、電量滴定法)
- 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
 $pK_a=8.90$ ³⁾
- 6) 分配係数
 2.3×10^4 (n-オクタノール/水系/pH6.0)³⁾
- 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。
比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (230nm)：約450[本品の水溶液(1→50000)]¹⁾
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法 ……………
日局「ドネペジル塩酸塩」の確認試験に準ずる。
4. 有効成分の定量法 ……………
日局「ドネペジル塩酸塩」の定量法に準ずる。(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、規格及び性状

	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
錠 3 mg	フィルムコーティング錠	 7.1	 約129	 3.5	黄色
錠 5 mg	フィルムコーティング錠	 7.1	 約129	 3.5	白色
細粒0.5%	細粒剤	—————			白色
OD錠 3 mg	素錠(口腔内崩壊錠)	 8.0	 約168	 3.3	黄色
OD錠 5 mg	割線入り素錠(口腔内崩壊錠)	 8.0	 約168	 3.3	白色

2) 製剤の物性

● ドネペジル塩酸塩錠 3 mg/錠 5 mg「サワイ」

製剤均一性：日局ドネペジル塩酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ドネペジル塩酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

● ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」

製剤均一性(分包品)：日局ドネペジル塩酸塩細粒 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ドネペジル塩酸塩細粒 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

粒度試験：日局一般試験法 製剤の粒度の試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。(18号全通、30号残留10%以下)

● ドネペジル塩酸塩OD錠 3 mg/OD錠 5 mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

● ドネペジル塩酸塩錠 3 mg「サワイ」：SW ドネペジル 3 (錠剤本体に記載)

● ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」：SW ドネペジル 5 (錠剤本体に記載)

● ドネペジル塩酸塩OD錠 3 mg「サワイ」：SW DN3 (錠剤本体に記載)

IV. 製剤に関する項目

- ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」：SW DN5(錠剤本体に記載)

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「サワイ」：1錠中に日局ドネペジル塩酸塩3mgを含有
- ドネペジル塩酸塩錠5mg「サワイ」：1錠中に日局ドネペジル塩酸塩5mgを含有
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」：1g中に日局ドネペジル塩酸塩5mgを含有
- ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」：1錠中に日局ドネペジル塩酸塩3mgを含有
- ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」：1錠中に日局ドネペジル塩酸塩5mgを含有

2) 添加物

●ドネペジル塩酸塩錠3mg「サワイ」

添加物として、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

●ドネペジル塩酸塩錠5mg「サワイ」

添加物として、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

●ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」

添加物として、軽質無水ケイ酸、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトールを含有する。

●ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」

添加物として、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、カルメロースCa、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルNa、ポリソルベート80、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸Naを含有する。

●ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」

添加物として、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、カルメロースCa、軽質無水ケイ酸、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルNa、ポリソルベート80、D-マンニトール、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸Naを含有する。

3) その他

●ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」

Ca量：1錠中、0.23～0.30mgを含有する(理論値)。

●ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」

熱量：1錠あたり、約672calである。(分析結果より算出)

Ca量：1錠中、0.23～0.30mgを含有する(理論値)。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意
該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

●ドネペジル塩酸塩錠 3 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩錠 3 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)したのについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁴⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.3	101.9

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性

ドネペジル塩酸塩錠 3 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性状	黄色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.1	5.2	5.6	5.0	6.1
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.3	99.2	99.9	99.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)したのについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.8	101.2

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	102.8	101.9

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化及び硬度低下が観察された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3 ヶ月)
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	微黄白色のフィルムコーティング錠(規格内)	変化なし
硬度(kg)	6.5	7.1	5.0	4.5	5.3
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.2	98.2	98.5	97.2

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」

1) 分包包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」を分包包装(ポリエチレンセロハン)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヶ月
性状	白色の細粒剤であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
粒度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.5	99.2

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したのについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の細粒剤であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
粒度試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.5	99.7

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で含量低下が観察された。⁹⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性状	白色の細粒剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	99.8	100.1	96.3	103.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

● ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したのについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。¹⁰⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色の素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.5	99.0

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性

ドネペジル塩酸塩OD錠 3mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。¹¹⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3ヵ月)
性状	黄色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	4.6	4.4	3.9	3.9	4.3
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.5	99.7	98.9	99.6

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ドネペジル塩酸塩OD錠 5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩OD錠 5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。¹²⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.8	99.0

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)

ドネペジル塩酸塩OD錠 5mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。¹²⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
崩壊試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	98.8	99.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性

ドネペジル塩酸塩OD錠 5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。¹³⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3 ヶ月)	湿度 (25°C75%RH 3 ヶ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C60%RH 3 ヶ月)
性状	白色の割線入り 素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	4.2	3.7	3.7	3.5	3.7
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.9	100.8	98.8	100.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※:イニシャルを100としたときの含有率(%)

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)

別紙「配合変化試験成績」参照¹⁴⁾

7. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●ドネペジル塩酸塩錠 3mg「サワイ」¹⁵⁾

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

通知等	「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12年2月14日 医薬審第64号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1.2、3.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH6.8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ドネペジル塩酸塩錠 3mg「サワイ」	
標準製剤	ドネペジル塩酸塩錠 5mg「サワイ」	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

IV. 製剤に関する項目

<50r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50r. p. m. : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<100r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

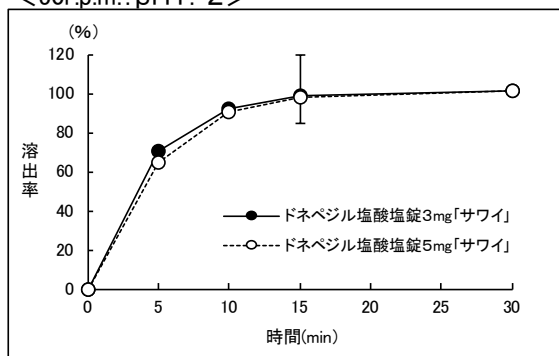
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

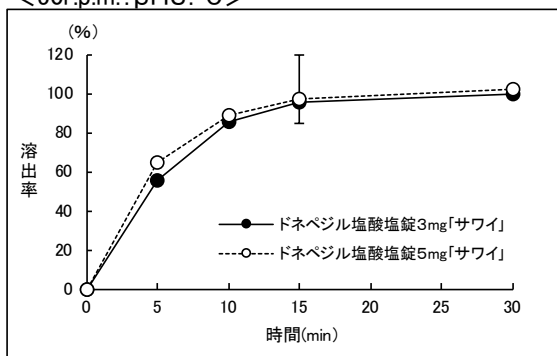
本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

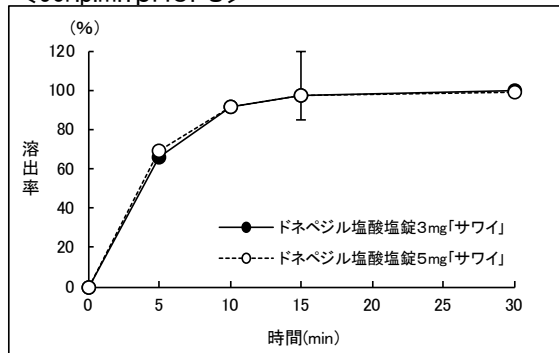
<50r.p.m.:pH1. 2>



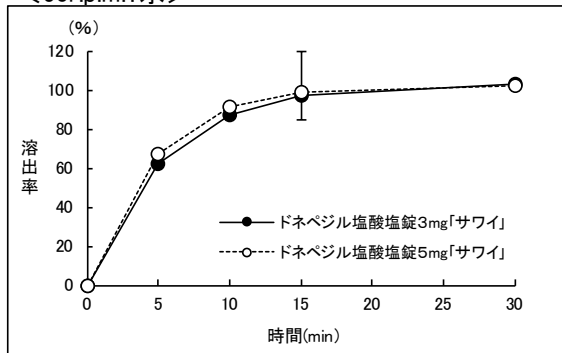
<50r.p.m.:pH3. 0>

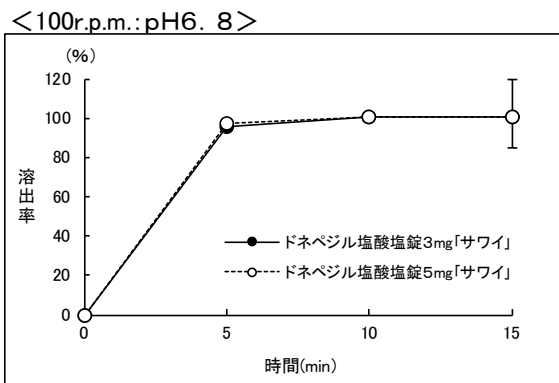


<50r.p.m.:pH6. 8>



<50r.p.m.:水>





([] : 判定基準の適合範囲)

● ドネペジル塩酸塩錠 5mg「サワイ」^{16, 17)}

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1.2、3.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH3.0)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH3.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : 水>

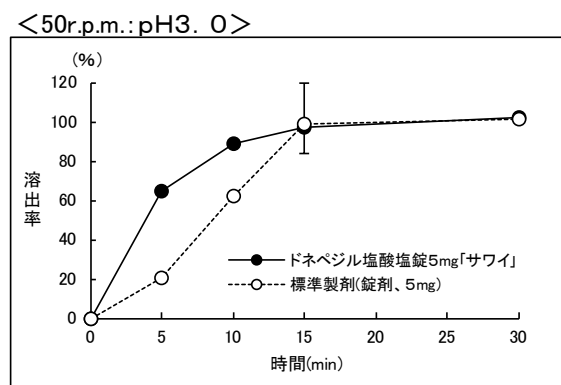
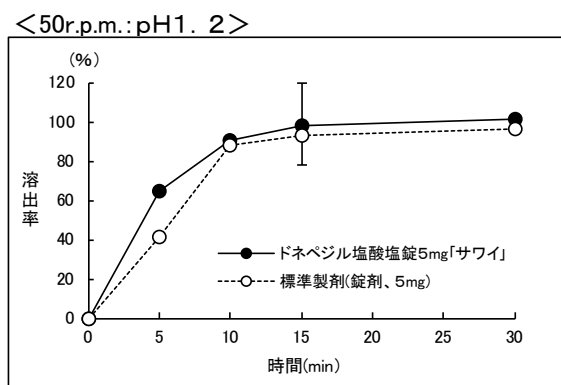
両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<100r. p. m. : pH3.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

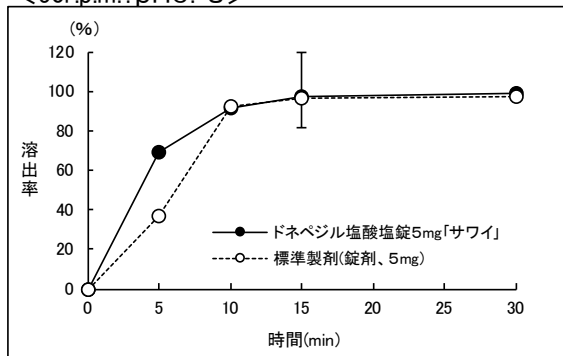
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

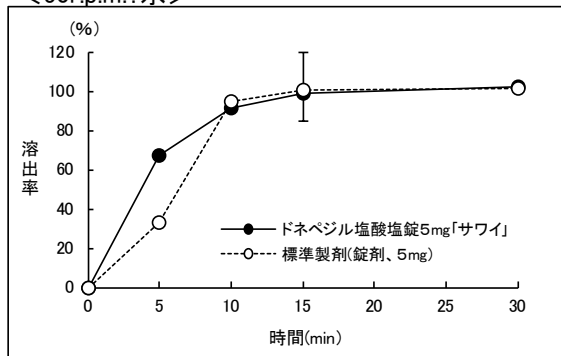


IV. 製剤に関する項目

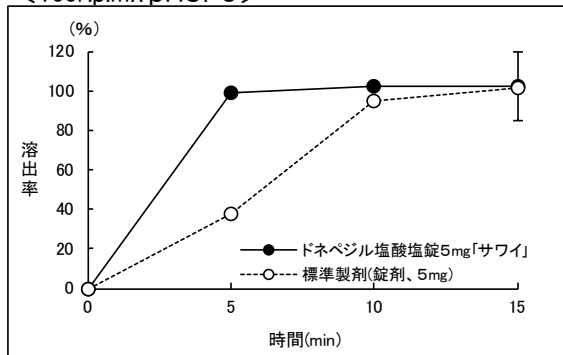
<50r.p.m.: pH6.8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH3.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

● ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」^{16, 18)}

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1.2、5.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH1.2)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH5.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

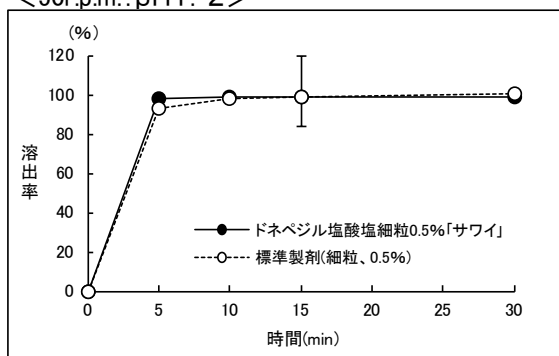
<100r. p. m. : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

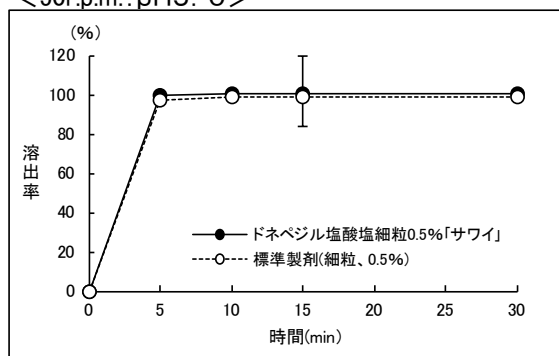
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

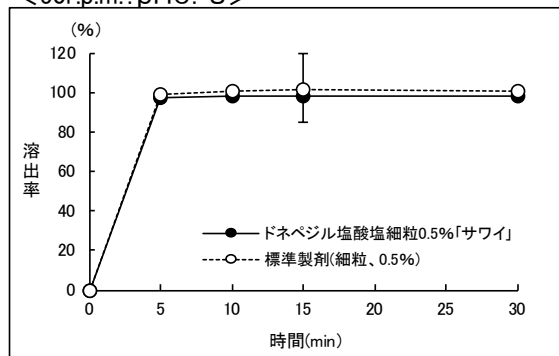
<50r.p.m.: pH1. 2>



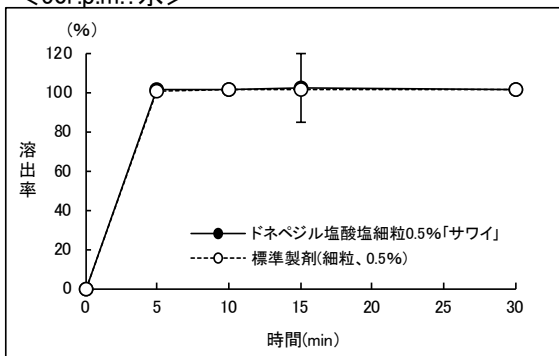
<50r.p.m.: pH5. 0>



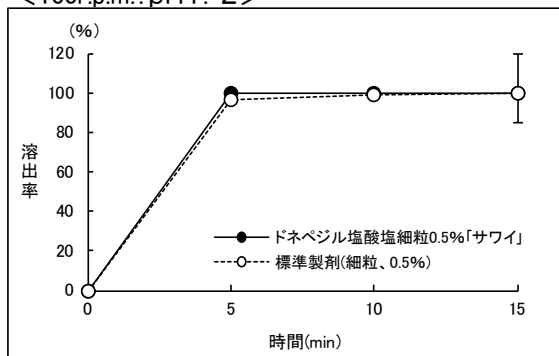
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH1. 2>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」¹⁹⁾

現時点で、本剤は品質再評価に指定されていない。

通知等	「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12年2月14日 医薬審第64号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1. 2、3. 0、6. 8、水)、100r. p. m. (pH6. 8)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」	
標準製剤	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

IV. 製剤に関する項目

<50r. p. m. : pH3. 0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50r. p. m. : 水>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

<100r. p. m. : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

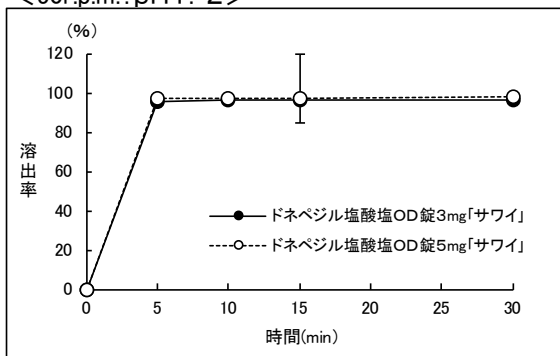
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

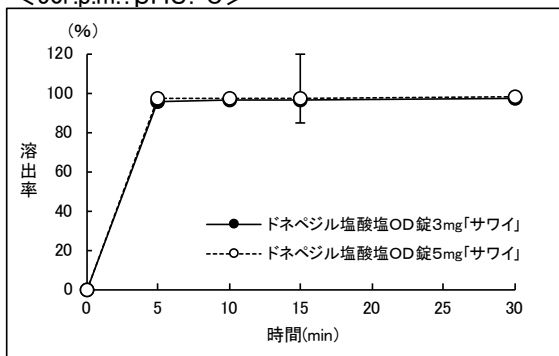
本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

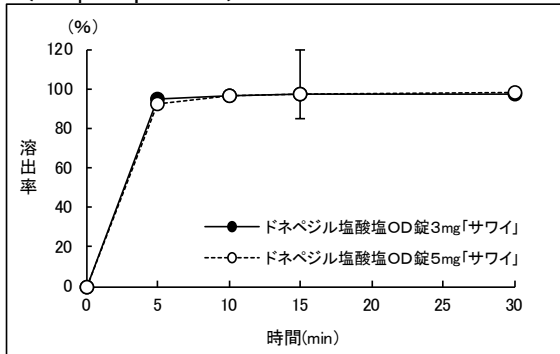
<50r.p.m.: pH1. 2>



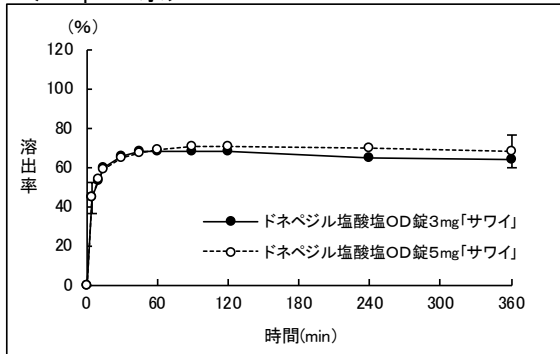
<50r.p.m.: pH3. 0>



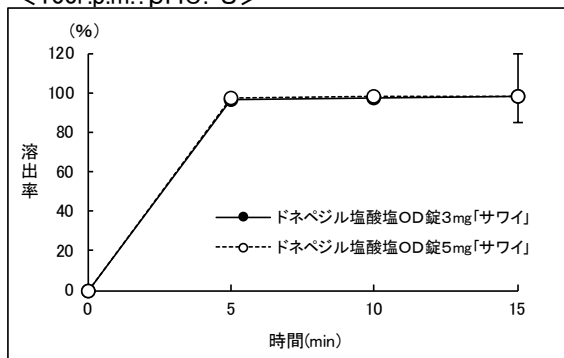
<50r.p.m.: pH6. 8>



<50r.p.m.: 水>



<100r.p.m.: pH6.8>



([] : 判定基準の適合範囲)

●ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」²⁰⁾

現時点で、本剤は品質再評価に指定されていない。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)	
試験条件	パドル法	50r. p. m. (pH1.2、3.0、6.8、水)、100r. p. m. (pH6.8)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50r. p. m. : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH3.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50r. p. m. : 水>

両製剤の溶出挙動に差異が認められた。

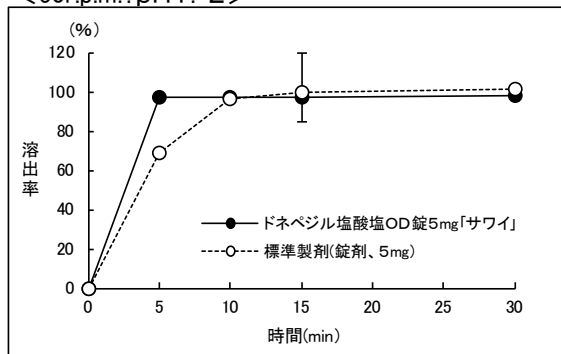
<100r. p. m. : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

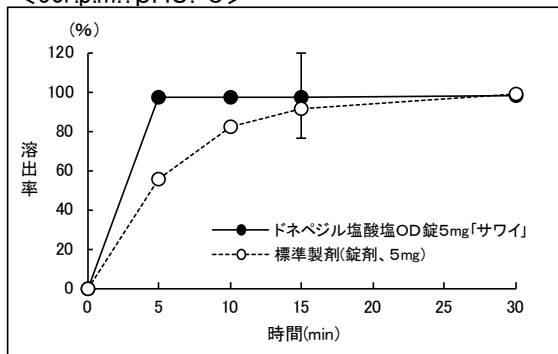
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。しかしながら血中濃度比較試験において同等であることが確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

(溶出曲線)

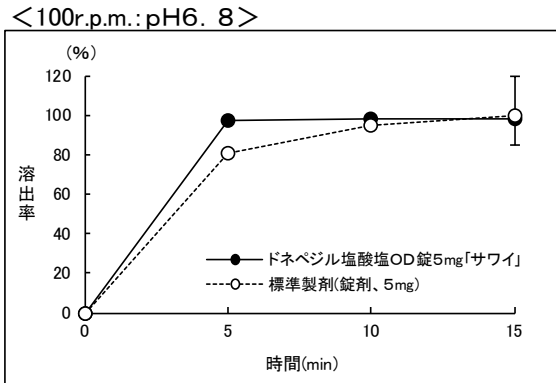
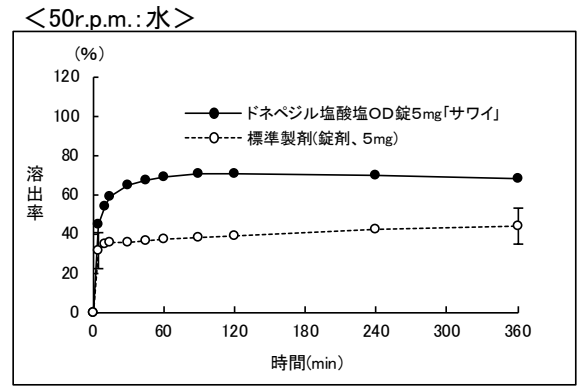
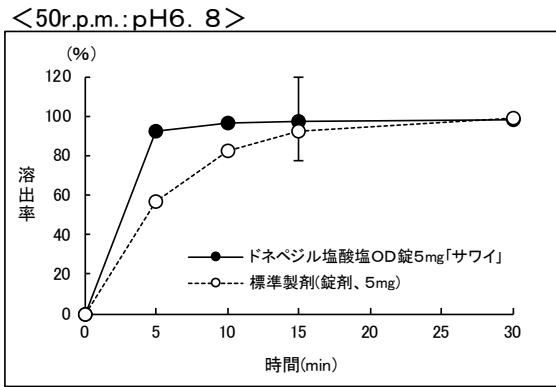
<50r.p.m.: pH1.2>



<50r.p.m.: pH3.0>



IV. 製剤に関する項目



([] : 判定基準の適合範囲)

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 3 mg/錠 5 mg「サワイ」
日局「ドネペジル塩酸塩錠」の確認試験に準ずる。
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
日局「ドネペジル塩酸塩細粒」の確認試験に準ずる。
- ドネペジル塩酸塩OD錠 3 mg/OD錠 5 mg「サワイ」
紫外可視吸光度測定法による確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

- ドネペジル塩酸塩錠 3 mg/錠 5 mg「サワイ」
日局「ドネペジル塩酸塩錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
日局「ドネペジル塩酸塩細粒」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)
- ドネペジル塩酸塩OD錠 3 mg/OD錠 5 mg「サワイ」
液体クロマトグラフィー

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

13. 治療上注意が必要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

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- 1) 軽度及び中等度の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。
- 2) 本剤がアルツハイマー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。
- 3) アルツハイマー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

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。

＜用法及び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) 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

該当しない

2) 臨床効果

該当資料なし

3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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……………

ガラントミン臭化水素酸塩、リバスチグミン等

2. 薬理作用……………

ドネペジル塩酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

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シナプス間隙のアセチルコリン (ACh) 濃度を高め、脳内コリン作動性神経系を賦活して、アルツハイマー型認知症における認知機能障害の進行を抑制する。

従来のコリン阻害薬に比べて、末梢神経のブチリルコリンエステラーゼに働くことが少なく、AChE への選択性が強い。²⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

- ・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。²⁾
- ・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。²⁾

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

ドネペジル塩酸塩錠剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ドネペジル塩酸塩錠 5mg「サワイ」^{16, 22)}

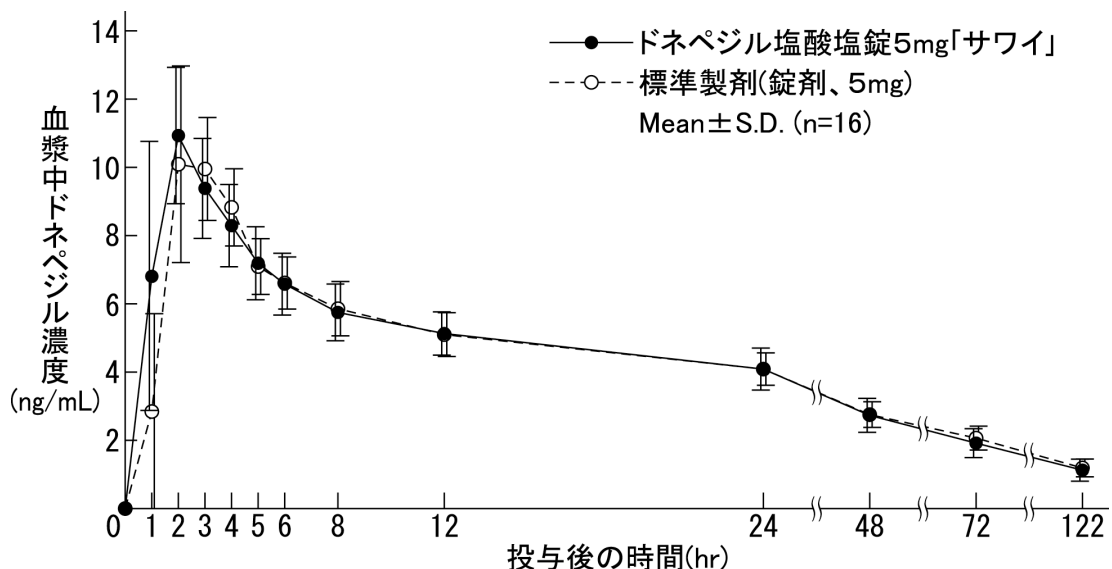
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)
採血時点	0、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、122hr
休薬期間	20日間以上
測定方法	LC/MS法

ドネペジル塩酸塩錠 5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ドネペジル塩酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-122hr} (ng・hr/mL)
ドネペジル塩酸塩錠 5mg「サワイ」	11.06±2.08	2.1±0.4	57.5±7.1	348.71±58.91
標準製剤(錠剤、5mg)	10.90±2.23	2.5±0.6	60.9±9.0	352.77±44.30

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

血漿中濃度ならびに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 3mg「サワイ」¹⁵⁾

ドネペジル塩酸塩錠 3mg「サワイ」はドネペジル塩酸塩錠 5mg「サワイ」と成分組成比が類似しており、「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12年2月14日 医薬審第64号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)に基づく溶出挙動の比較により、3mg錠は5mg錠と生物学的に同等とみなされた。

●ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」^{16, 23)}

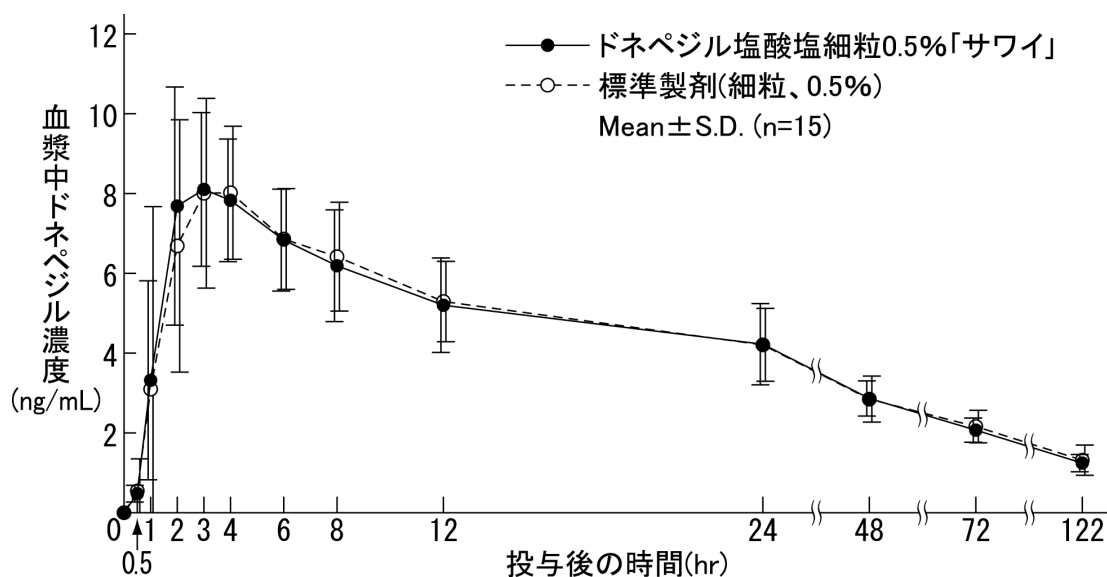
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)
採血時点	0、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、122hr
休薬期間	20日間以上
測定方法	LC/MS法

ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1g(ドネペジル塩酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1g投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-122hr} (ng・hr/mL)
ドネペジル塩酸塩 細粒0.5%「サワイ」	9.07±1.79	3.1±1.4	63.9±14.6	356.38±56.35
標準製剤(細粒、0.5%)	9.35±2.97	3.6±2.0	69.3±42.6	361.63±57.09

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびに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「サワイ」^{24, 25)}

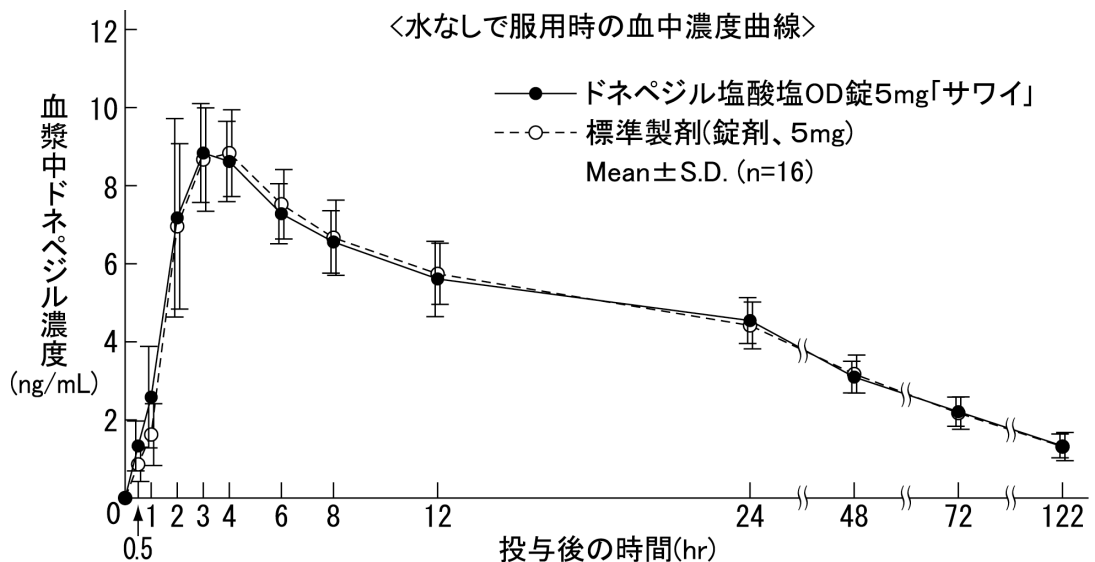
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)
採血時点	0、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、122hr
休薬期間	20日間以上
測定方法	LC/MS法

ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ドネペジル塩酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ドネペジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

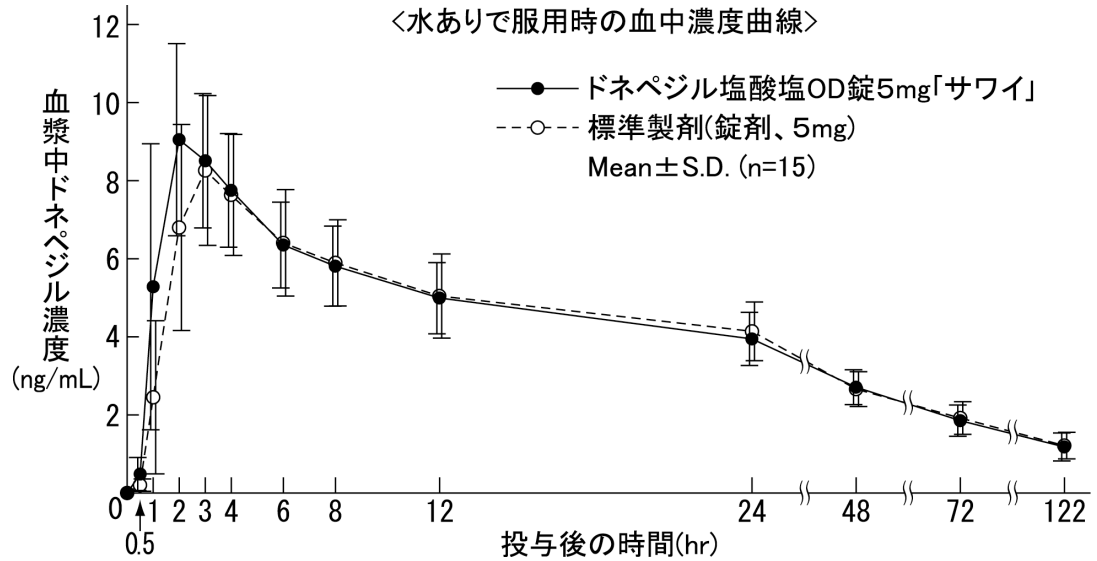
各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-122hr} (ng・hr/mL)
水なし (n=16)	ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「サワイ」	9.21±1.36	3.3±1.0	60.0±11.8	381.89±46.56
	標準製剤 (錠剤、5mg)	9.35±1.20	3.4±0.7	59.0±17.1	380.64±49.95
水あり (n=15)	ドネペジル塩酸塩 OD錠5mg「サワイ」	9.58±2.09	2.2±0.6	62.4±14.4	338.16±57.05
	標準製剤 (錠剤、5mg)	8.73±1.69	3.0±1.1	66.2±21.6	338.74±56.40

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目



血漿中濃度ならびに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3mg「サワイ」¹⁹⁾

ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」はドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」と成分組成比が類似しており、「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12年2月14日 医薬審第64号(平成13年5月31日 医薬審発第786号及び平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号により一部改正)に基づく溶出挙動の比較により、3mg錠は5mg錠と生物学的に同等とみなされた。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 参照

吸収に及ぼす食事の影響を錠2mg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に推移し、食事による影響は認められなかった。¹⁾

(注) ドネペジル塩酸塩2mg単回投与は、承認外用量である。

本剤の承認されている用法・用量はV. -2. を参照すること。

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) コンパートメントモデル

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

VII. -1. -3) 参照

4) 消失速度定数

● ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (ドネペジル塩酸塩として 5 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{16, 22)}

0.012 ± 0.002 hr⁻¹

● ドネペジル塩酸塩細粒 0.5%「サワイ」を健康成人男子に 1 g (ドネペジル塩酸塩として 5 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{16, 23)}

0.011 ± 0.003 hr⁻¹

● ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5 mg「サワイ」を健康成人男子に 1 錠 (ドネペジル塩酸塩として 5 mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{24, 25)}

[水なし] 0.012 ± 0.002 hr⁻¹、[水あり] 0.012 ± 0.003 hr⁻¹

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

89%¹⁾

3. 吸収

吸収率 : 95% 以上³⁾

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。[OD 錠 3 mg / OD 錠 5 mg]

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

< 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。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 乳汁への移行性

＜参考＞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。

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

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。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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。¹⁾

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

6-*O*-デスマチルドネペジルは未変化体と同程度の活性を有する。²⁶⁾

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

健康成人男子に錠2mgを単回経口投与したとき、投与後7日目までに尿中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。¹⁾

(注)ドネペジル塩酸塩2mg単回投与は、承認外用量である。

本剤の承認されている用法・用量はV. -2. を参照すること。

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

7. 透析等による除去率

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由
該当項目なし

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. 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. 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〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕
- 4) 錐体外路障害(パーキンソン病、パーキンソン症候群等)のある患者〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....

重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)、QT延長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、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。
- 2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- 3) 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。
- 4) 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。

[OD錠 3mg/OD錠 5mg]

5) 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

該当項目なし

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。
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。
キノ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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 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

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **失神、徐脈、心ブロック、QT延長、心筋梗塞、心不全**：失神、徐脈、心ブロック(洞房ブロック、房室ブロック)、QT延長、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。
- (2) **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。
- (3) **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。
- (4) **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。
- (5) **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。
- (6) **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。
- (7) **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不全の発症に注意すること。

(8)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。
(9)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。
(10)急性腎不全：急性腎不全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)原因不明の突然死

3) その他の副作用

2) その他の副作用	
	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、そう痒感
消 化 器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、流涎、嚥下障害、便失禁
精 神 神 経 系	興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、リビドー亢進、多弁、躁状態、抑うつ、錯乱、無感情、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、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、血小板減少
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、顔面紅潮、脱力感、胸痛、筋痛、発汗、顔面浮腫、発熱
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

ドネペジル塩酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は10.5%(48/457)であり、臨床検査値異常変動は21.4%(98/457)であった。²¹⁾

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

【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

副作用	
2) その他の副作用	
	頻度不明
過 敏 症 ^{注)}	発疹、そう痒感
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。	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

該当項目なし

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。〕
- 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

該当項目なし

13. 過量投与

- 1) 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、虚脱及び痙攣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。
- 2) 処置：アトロピン硫酸塩水和物のような3級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の1.0~2.0mgを初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では4級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。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へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)
〔OD錠 3mg/OD錠 5mg〕
- 2) 服用時：
 - (1) 本剤は舌の上のせて唾液を湿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ヵ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

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
VIII. -15. 参照

 - 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
VIII. -10. 参照

 - 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

	規制区分
製剤	劇薬、処方せん医薬品 ^{注)}
有効成分	毒薬

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

- ドネペジル塩酸塩錠 3 mg/錠 5 mg「サワイ」
室温保存
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
遮光室温保存
- ドネペジル塩酸塩OD錠 3 mg/OD錠 5 mg「サワイ」
遮光室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取り扱いについて

特になし

2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

VIII. -14. 参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ドネペジル塩酸塩錠 3 mg「サワイ」
PTP：14錠(14錠×1)、28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)
- ドネペジル塩酸塩錠 5 mg「サワイ」
PTP：56錠(14錠×4)、140錠(14錠×10)
バラ：100錠
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
28包(1包0.6g・2連包)、56包(1包1g・2連包)、100g(バラ)

X. 管理的事項に関する項目

- ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」
PTP：14錠(14錠×1)、28錠(14錠×2)、140錠(14錠×10)
- ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」
PTP：56錠(14錠×4)、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/OD錠3mg「サワイ」
PTP：ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
- ドネペジル塩酸塩錠5mg/OD錠5mg「サワイ」
PTP：ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
バラ：ポリエチレン、ポリプロピレン
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
分包：ポリエチレンセロハン
バラ：ポリエチレン、ポリプロピレン

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%/D錠3mg/D錠5mg/D錠10mg/内服ゼリー3mg/内服ゼリー5mg/内服ゼリー10mg
同効薬：ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- ドネペジル塩酸塩錠3mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX00666000
- ドネペジル塩酸塩錠5mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX00667000
- ドネペジル塩酸塩細粒0.5%「サワイ」
製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX00675000
- ドネペジル塩酸塩OD錠3mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX00806000
- ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2011年7月15日、承認番号：22300AMX00807000

11. 薬価基準収載年月日

2011年11月28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……………
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………
該当しない

14. 再審査期間……………
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………
本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード……………

	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
錠 3 mg	120999001	1190012F1182	622099901
錠 5 mg	121000201	1190012F2189	622100001
細粒0.5%	120998301	1190012C1046	622099801
OD錠 3 mg	120996901	1190012F3169	622099601
OD錠 5 mg	120997601	1190012F4165	622099701

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。

XI . 文 献

1. 引用文献
- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-3053-C-3063.
 - 2) 日本薬剤師研修センター編, 日本薬局方 医薬品情報 2011 JPDI 2011, じほう, 2011, p. 1194-1199.
 - 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 658.
 - 4) ~13) 沢井製薬 社内資料[安定性試験]
 - 14) 沢井製薬 社内資料[配合変化試験成績]
 - 15) 沢井製薬 社内資料[溶出試験]
 - 16) 田中孝典他, 診療と新薬, **48**(9), 859(2011).
 - 17) ~20) 沢井製薬 社内資料[溶出試験]
 - 21) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 1205-1206.
 - 22) ~23) 沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 24) 梅村和夫他, 診療と新薬, **48**(9), 871(2011).
 - 25) 沢井製薬 社内資料[生物学的同等性試験]
 - 26) Martindale : The Complete Drug Reference 35th edition, 2007, p. 326-327.
2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

