

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

1. 溶出挙動の類似性	2
2. 試験成績概要	4
(1)有効性(生物学的同等性)の評価	4
(2)安全性の評価	5
3. まとめ	5

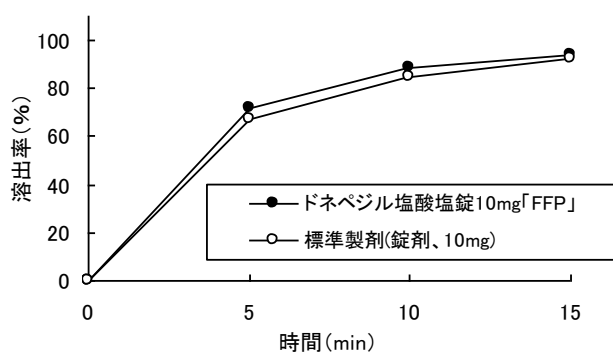
共創未来ファーマ株式会社

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

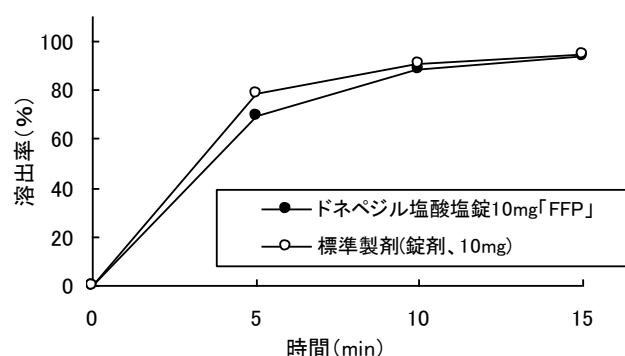
1. 溶出挙動の類似性

ドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(錠剤、ドネペジル塩酸塩として 10mg)のヒトでの生物学的同等性試験に先立ち、溶出挙動により両製剤の類似性を推察した。その結果、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日)に従い判定するとき、いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

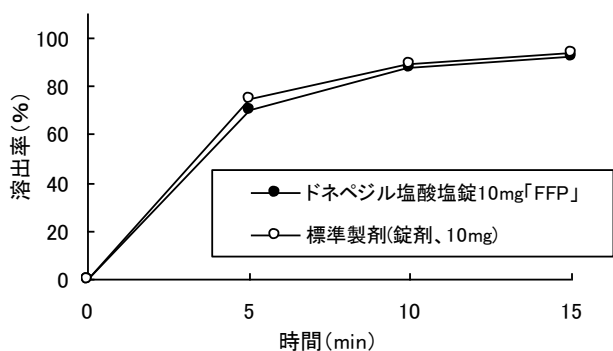
【 pH1.2 50rpm 】



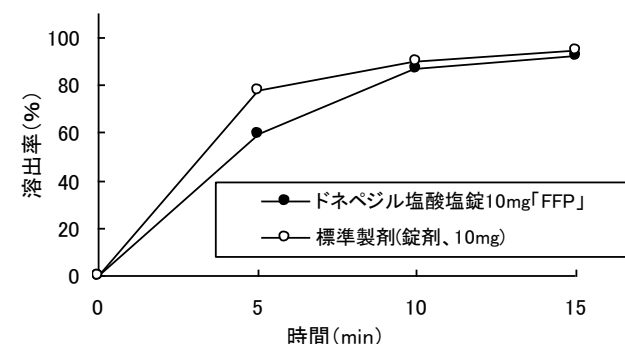
【 pH4.0 50rpm 】



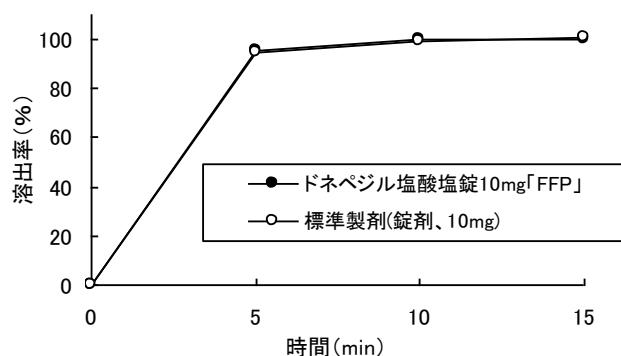
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】



【 pH1.2 100rpm 】



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に 85%以上溶出し、標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲内であった。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	

(n=12)

2. 試験成績概要

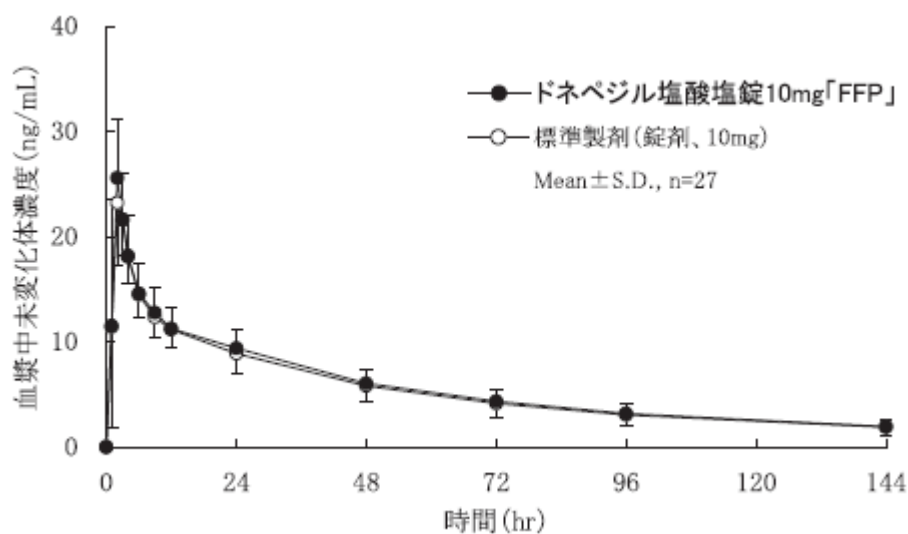
(1)有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 27 名に、ドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」及び標準製剤（錠剤、10mg）を、それぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 10mg）絶食時、水 150mL とともに単回経口投与し、21 日間以上の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中未変化体濃度を比較検討した。なお、本臨床試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発第 1124004 号、平成 18 年 11 月 24 日）に従って計画した。

その結果、ドネペジルの平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-144} はドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」が $824.09\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で、標準製剤が $796.27\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はそれぞれ 2.1 時間、2.1 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ $26.55\text{ng}/\text{mL}$ 、 $25.05\text{ng}/\text{mL}$ 、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 59.6 時間、62.8 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～144 時間までの血漿中濃度曲線下面積 AUC_{0-144} は $\log(1.005)\sim\log(1.063)$ 、 C_{max} は $\log(0.987)\sim\log(1.147)$ であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であった。

1) 血漿中ドネペジル濃度推移



薬剤名	時間 (hr)	血漿中ドネペジル未変化体濃度 (ng/mL)													
		0	1	2	3	4	6	9	12	24	48	72	96	144	
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」		0.00	11.54	25.55	21.60	18.09	14.60	12.75	11.25	9.38	6.05	4.36	3.17	1.94	
	\pm S.D.,	0.00	9.66	5.95	3.35	2.56	2.25	2.03	1.79	1.86	1.47	1.32	1.06	0.75	
標準製剤 (錠剤、10mg)		0.00	11.39	23.22	21.60	18.21	14.48	12.35	11.17	8.90	5.81	4.15	3.08	1.91	
	\pm S.D.,	0.00	12.10	5.58	4.51	3.89	2.78	2.36	2.03	1.73	1.32	1.07	0.95	0.71	

2) 血漿中ドネペジル濃度パラメータ

薬剤名		AUC ₀₋₁₄₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩錠 10mg「FFP」		824.09	26.55	2.1	59.6
	±S.D.	179.54	6.01	0.6	11.8
標準製剤 (錠剤、10mg)		796.27	25.05	2.1	62.8
	±S.D.	164.41	6.27	0.8	16.4

(2)安全性の評価

1) 有害事象

本治験において、副作用が8例に20件認められ、治験薬との関連が否定される有害事象が1件であった。このうち標準製剤に10件及びドネペジル塩酸塩錠10mg「FFP」に9件認められ、その種類及び重症度に差は無かった。その内訳は、中等度の「気分不良」3例4件、軽度及び中等度の「嘔吐」3例3件、軽度及び中等度の「嘔気」2例2件、軽度の「頭痛」2例3件、軽度の「胃痛」1例1件、軽度の「口渇」1例1件、軽度の「下痢」1例1件、軽度の「肝機能検査値上昇」1例1件、中等度の「血圧低下」2例2件であった。また、治験薬との関連が否定される有害事象として中等度の「血管迷走神経性反応」の1例1件であった。

	標準製剤	ドネペジル塩酸塩錠10mg「FFP」
気分不良	1	3
嘔吐	3	0
嘔気	2	0
胃痛	0	1
口渇	0	1
下痢	0	1
頭痛	1	2
全身倦怠感	1	0
血管迷走神経性反応	(1)	0
肝機能検査値上昇	1	0
血圧低下	1	1
計	10(1)	9

() : 関連が否定できるもの

2) 安全性の結論

副作用19件のうち、標準製剤に10件、ドネペジル塩酸塩錠10mg「FFP」に9件認められたが、その種類及び重症度に大きな差は無かった。これらの症例は、無処置あるいは臥位安静のみで消失あるいは追跡検査にて基準値に回復していることが確認された。治験責任医師による安全性についての総合所見は全例、臨床上問題となる所見なしと判断された。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、ドネペジル塩酸塩錠10mg「FFP」と標準製剤の生物学的同等性を検討した結果、平均値の差の90%信頼区間が、AUC₀₋₁₄₄及びCmax共に同等性の判定基準内に入っており、両剤は同等の臨床効果及び安全性が期待できるものと考えられた。