

ドネペジル塩酸塩 OD 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. 血漿中濃度比較試験	3
2-1. 水で服用	4
2-2. 水なしで服用	5
3. まとめ	6

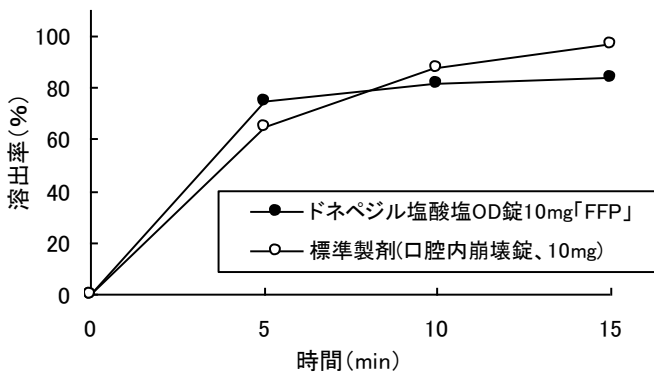
共創未来ファーマ株式会社

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「FFP」の生物学的同等性に関する資料

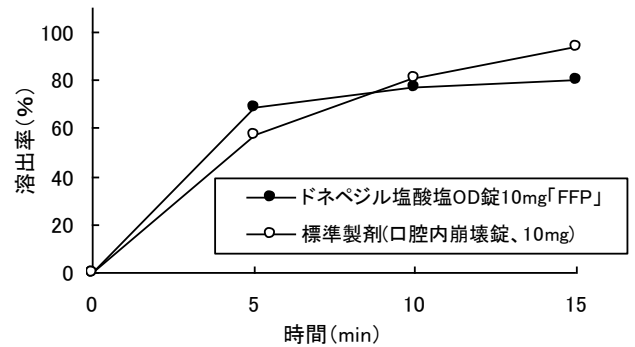
1. 溶出挙動の類似性

ドネペジル塩酸塩 OD 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。

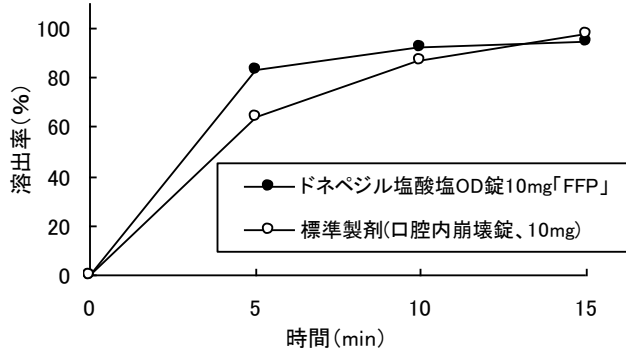
【 pH1.2 50rpm 】



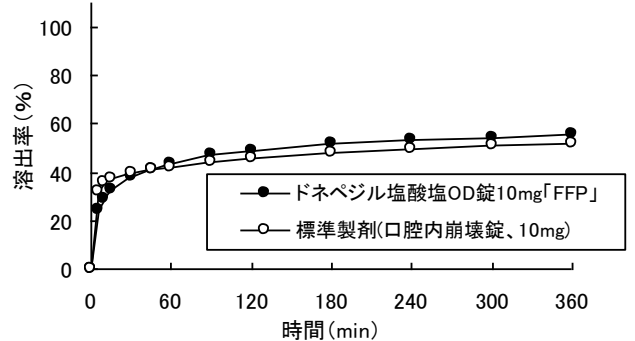
【 pH3.0 50rpm 】



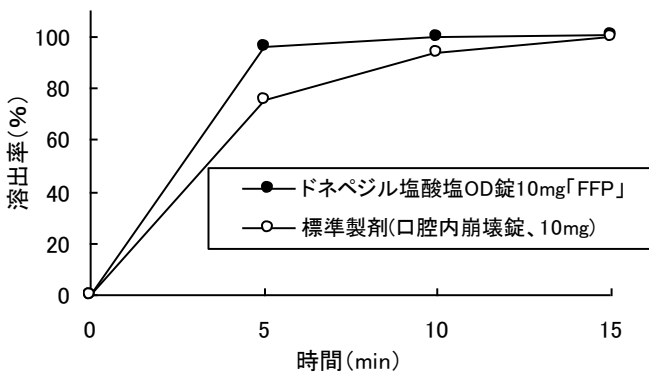
【 pH6.8 50rpm 】



【 水 50rpm 】



【 pH3.0 100rpm 】



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲内であった。
	pH3.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±15%の範囲内であった。
	pH6.8	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。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±9%の範囲内であった。
100	pH3.0	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。

(n=12)

2. 血漿中濃度比較試験

2-1. 水で服用

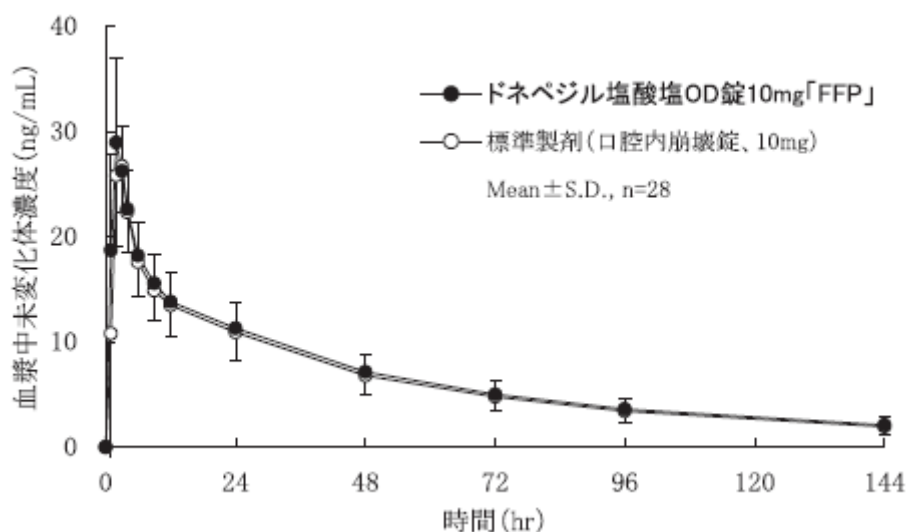
(1)有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 28 名に、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「FFP」及び標準製剤（口腔内崩壊錠、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 OD 錠 10mg「FFP」が $978.88\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ で、標準製剤が $929.15\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 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、2.4 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ $31.07\text{ng}/\text{mL}$ 、 $29.12\text{ng}/\text{mL}$ 、平均消失半減期 $t_{1/2}$ はそれぞれ 56.7 時間、55.1 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 $\log(1.018)\sim\log(1.087)$ 、 C_{max} は $\log(1.008)\sim\log(1.113)$ 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 OD 錠 10mg「FFP」		0.00	18.69	28.96	26.24	22.63	18.20	15.58	13.80	11.28	7.15	5.00	3.62	2.09	
	±S.D.,	0.00	12.64	6.66	4.35	3.86	3.17	2.93	2.91	2.66	1.75	1.37	1.10	0.72	
標準製剤 (口腔内崩壊錠、10mg)		0.00	10.80	25.80	26.68	22.30	17.57	14.88	13.46	10.89	6.79	4.77	3.42	1.95	
	±S.D.,	0.00	9.14	7.96	4.16	3.75	3.10	2.74	2.71	2.52	1.68	1.37	1.02	0.72	

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 OD 錠 10mg 「FFP」		978.88	31.07	2.1	56.7
	±S.D.	223.08	6.76	0.5	9.8
標準製剤 (口腔内崩壊錠、10mg)		929.15	29.12	2.4	55.1
	±S.D.	206.01	4.91	0.6	8.7

(2)安全性の評価

1) 有害事象

本治験において、副作用が 10 例に 17 件認められた。このうち標準製剤に 7 件及びドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」に 10 件認められ、重症度及びその内容に差は無かった。その内訳は、軽度の「嘔吐」5 例 9 件、軽度の「気分不良」6 例 7 件及び軽度の「下痢」1 例 1 件であった。

	標準製剤	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」
嘔吐	4	5
気分不良	2	5
下痢	1	0
計	7	10

いずれも軽度の副作用

2) 安全性の結論

副作用が標準製剤に 7 件、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」に 10 件発現したが、ともに軽度の消化器症状であった。治験責任医師による安全性についての総合所見は全例、臨床問題となる所見なしと判断された。

2-2. 水なしで服用

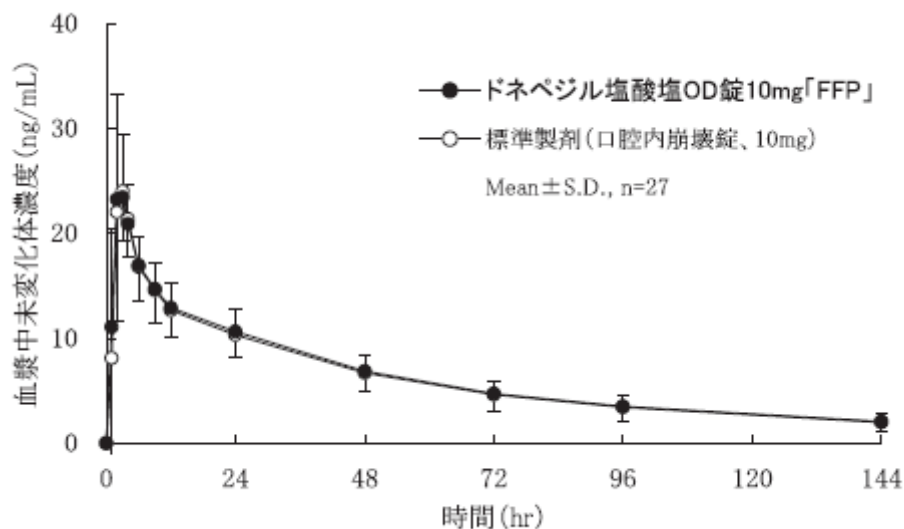
(1)有効性（生物学的同等性）の評価

日本人健康成人男子 27 名に、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」及び標準製剤（口腔内崩壊錠、10mg）を、それぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 10mg）絶食時、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに 1 分以内に単回経口投与し、21 日間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 AUC₀₋₁₄₄ はドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」が 917.54ng・hr/mL で、標準製剤が 896.40 ng・hr/mL で平均最高血漿中濃度到達時間 Tmax はそれぞれ 2.3 時間で、2.5 時間で、平均最高血漿中濃度 Cmax はそれぞれ 27.15ng/mL、27.11ng/mL、平均消失半減期 t_{1/2} はそれぞれ 59.1 時間、57.9 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 AUC₀₋₁₄₄ は log(0.977)～log(1.064)、Cmax は log(0.940)～log(1.062)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)～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 OD錠 10mg「FFP」		0.00	11.08	23.25	23.43	20.90	16.95	14.68	12.92	10.65	6.85	4.72	3.51	2.06	
	±S.D.,	0.00	10.47	10.34	4.79	3.63	3.15	3.06	2.60	2.24	1.85	1.54	1.30	0.92	
標準製剤 (口腔内崩壊、 10mg)		0.00	8.11	22.05	24.00	21.37	16.80	14.57	12.66	10.33	6.72	4.64	3.42	2.00	
	±S.D.,	0.00	9.36	9.92	5.96	3.83	2.73	2.57	2.40	2.07	1.47	1.17	1.01	0.72	

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)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「FFP」	917.54	27.15	2.3	59.1
	±S.D., 220.42	6.38	0.7	9.7
標準製剤 (口腔内崩壊、 10mg)	896.40	27.11	2.5	57.9
	±S.D., 177.76	5.70	0.8	10.8

(2)安全性の評価

1) 有害事象

本治験において、副作用が11例に18件認められ、このうち標準製剤に5件及びドネペジル塩酸塩 OD錠 10mg「FFP」に11件認められたが、消化器症状を主とする軽度度あるいは中等度のものであった。その内訳は、軽度及び中等度の「嘔吐」2例2件、中等度の「下痢」1例1件、軽度の「気分不良」8例10件、軽度の「嘔気」3例3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軽度の「総ビリルビン増加」1例1件、軽度の「CK増加」1例1件が認められた。

	標準製剤	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」
嘔気	2	1
気分不良	3	7
下痢	0	1
嘔吐	0	2
総ビリルビン増加	(1*)	0
CK 増加	0	(1)
計	5(1)	11(1)

() : 関連が否定できるもの

* : 中止によりドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」 は投与せず

2) 安全性の結論

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、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg 「FFP」、標準製剤の両製剤の安全性については臨床上問題なかった。

3. まとめ

健康成人男子を対象として、ドネペジル塩酸塩 OD 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、 AUC_{0-144} 及び C_{max} 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。