

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

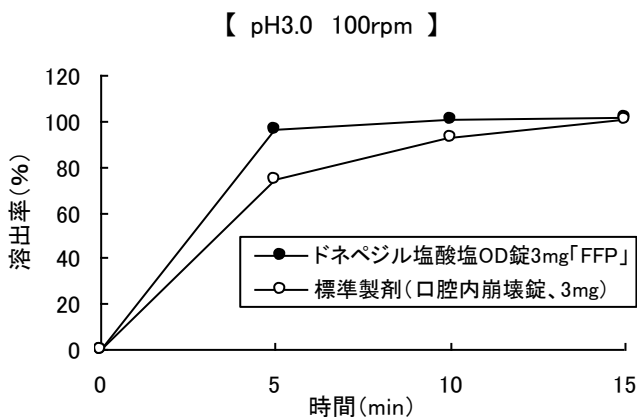
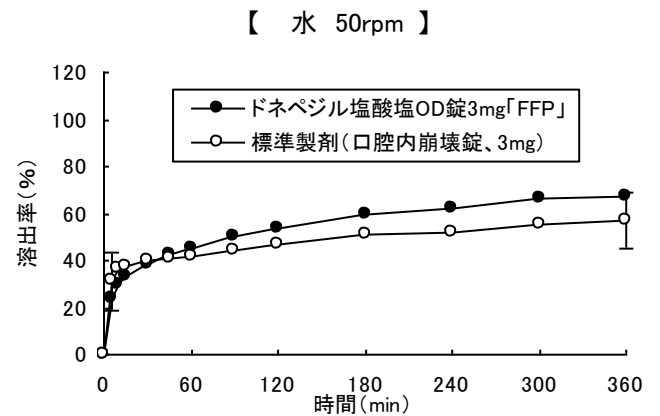
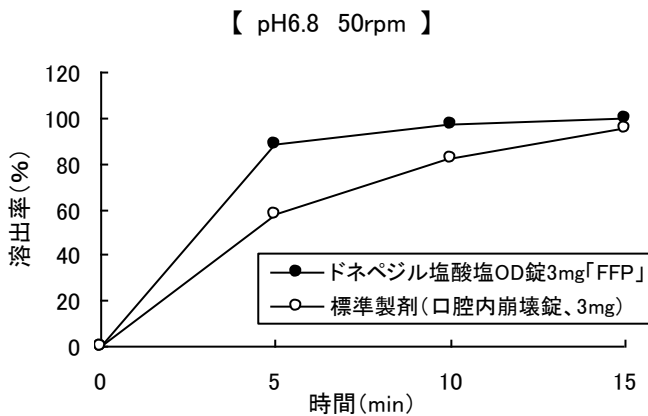
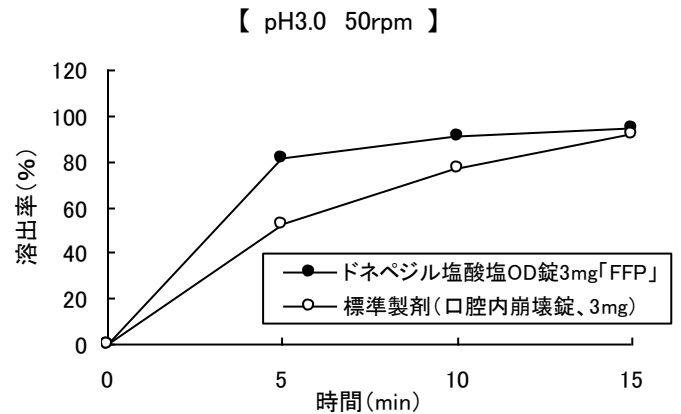
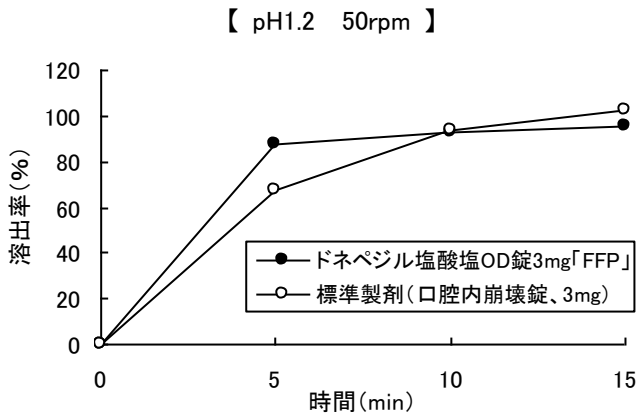
1. 溶出挙動の類似性	2
2. 血漿中濃度比較試験	3
2-1. 水で服用	3
2-2. 水なしで服用	4
3. まとめ	4

共創未来ファーマ株式会社


ドネペジル塩酸塩 OD錠 3mg「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 3mg「FFP」(共創未来ファーマ)及び標準製剤(口腔内崩壊錠、ドネペジル塩酸塩として 3mg)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 4. 溶出挙動の類似性の判定」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。



rpm	試験液	判定
50	pH1.2	15 分以内に平均 85%以上溶出した。
	pH3.0	15 分以内に平均 85%以上溶出した。
	pH6.8	15 分以内に平均 85%以上溶出した。
	水	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±12%の範囲にあった。
100	pH3.0	15 分以内に平均 85%以上溶出した。

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±12%の範囲を  で示す。(n=12)

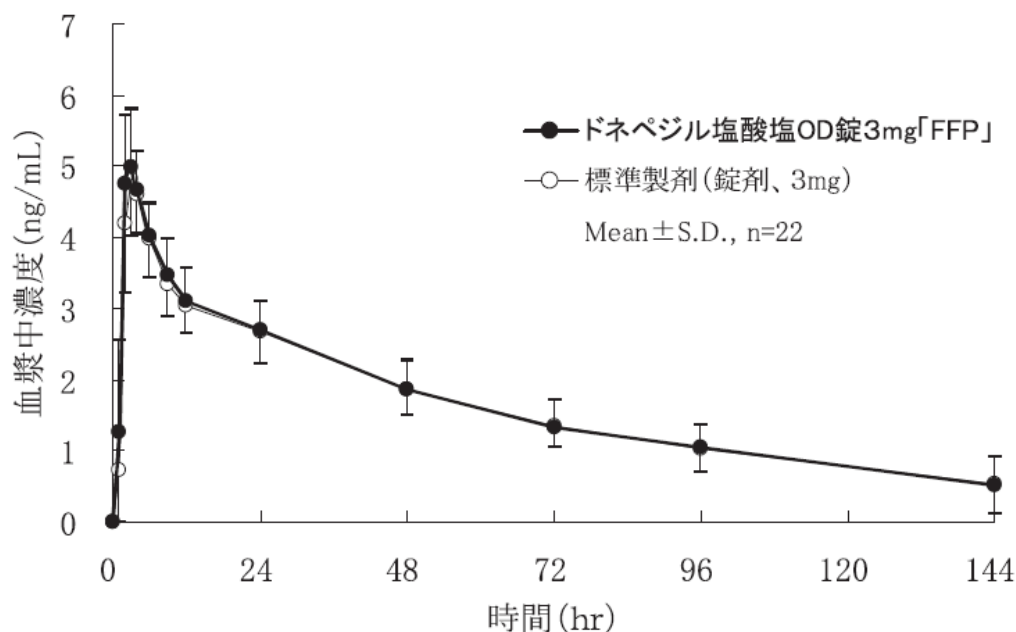
2. 血漿中濃度比較試験

2-1. 水で服用

健康成人男子 22 名に、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」及び標準製剤(口腔内崩壊錠、3mg)を、それぞれ 1 錠(ドネペジル塩酸塩として 3mg) 絶食時単回経口投与(水 150mL で服用)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濃度を比較検討した。

その結果、ドネペジル塩酸塩の平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、平均最高血漿中濃度到達時間 T_{max} はドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」、標準製剤ともに 3.0 時間で、平均最高血漿中濃度 C_{max} はそれぞれ 5.28ng/mL、5.06ng/mL、平均消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 63.0 時間、63.7 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 $\log(0.9825) \sim \log(1.0449)$ 、 C_{max} は $\log(1.0064) \sim \log(1.0871)$ 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。



薬剤名	血漿中未変化体濃度 (ng/mL)													
	時間 (hr)	0	1	2	3	4	6	9	12	24	48	72	96	144
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」	0	1.259	4.747	4.987	4.675	4.014	3.468	3.113	2.693	1.857	1.334	1.052	0.520	
	\pm S.D.	0	1.294	0.969	0.809	0.521	0.457	0.512	0.452	0.402	0.359	0.291	0.319	0.405
標準製剤 (口腔内崩壊錠、3mg)	0	0.737	4.199	4.816	4.604	3.990	3.349	3.040	2.669	1.858	1.359	1.033	0.538	
	\pm S.D.	0	0.898	0.997	0.800	0.557	0.565	0.452	0.395	0.446	0.406	0.358	0.329	0.382

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 3mg「FFP」	237.18	5.28	3.0	63.0
\pm S.D.	43.31	0.74	1.6	14.5
標準製剤 (口腔内崩壊錠、3mg)	234.82	5.06	3.0	63.7
\pm S.D.	48.49	0.71	0.8	18.1

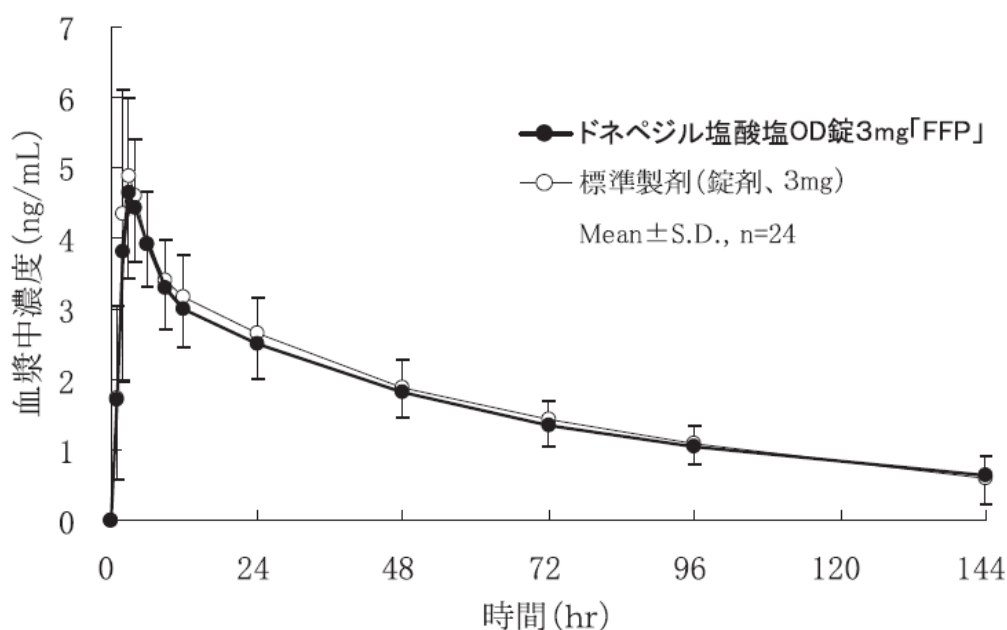
(n=22)

2-2. 水なしで服用

健康成人男子 24 名に、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」及び標準製剤(口腔内崩壊錠、3mg)を、それぞれ 1 錠(ドネペジル塩酸塩として 3mg)絶食時単回経口投与(水なしで服用)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濃度を比較検討した。

その結果、ドネペジル塩酸塩の平均血漿中濃度推移は以下に示したとおりで、平均最高血漿中濃度到達時間Tmax はドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」、標準製剤ともに 3.0 時間で、平均最高血漿中濃度Cmax はそれぞれ 5.04ng/mL、5.23ng/mL、平均消失半減期 T_{1/2} はそれぞれ 69.3 時間、68.6 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(0.9385)~log(0.9873) 、Cmax は log(0.9211)~log(1.0051)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。



薬剤名	時間(hr)	血漿中未変化体濃度(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 3mg「FFP」	0	1.709	3.815	4.640	4.423	3.928	3.299	3.006	2.511	1.816	1.351	1.041	0.645	
	±S.D.	1.139	1.848	1.212	0.768	0.711	0.597	0.573	0.525	0.363	0.304	0.241	0.260	
標準製剤 (口腔内崩壊錠、3mg)	0	1.726	4.351	4.877	4.598	3.917	3.395	3.158	2.651	1.892	1.426	1.090	0.594	
	±S.D.	1.315	1.748	1.086	0.805	0.613	0.569	0.590	0.494	0.371	0.270	0.237	0.375	

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 3mg「FFP」	233.23	5.04	3.0	69.3
±S.D.	46.95	1.01	0.9	14.1
標準製剤 (口腔内崩壊錠、3mg)	242.35	5.23	3.0	68.6
±S.D.	47.25	1.01	1.0	16.4

(n=24)

3. まとめ

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「FFP」と標準製剤(口腔内崩壊錠、3mg)は生物学的に同等であり、臨床の場においても同等の効果が期待できると判断した。