

# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「FFP」の 生物学的同等性に関する資料

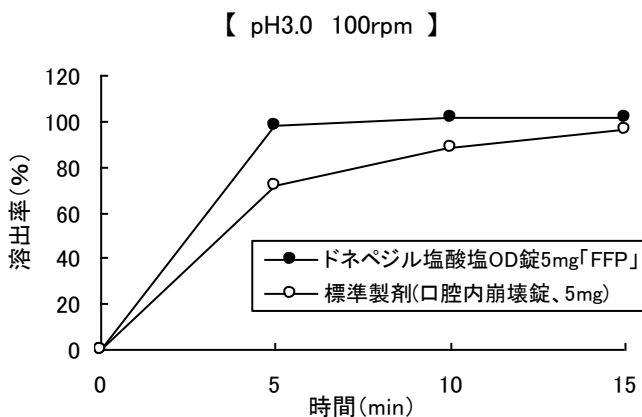
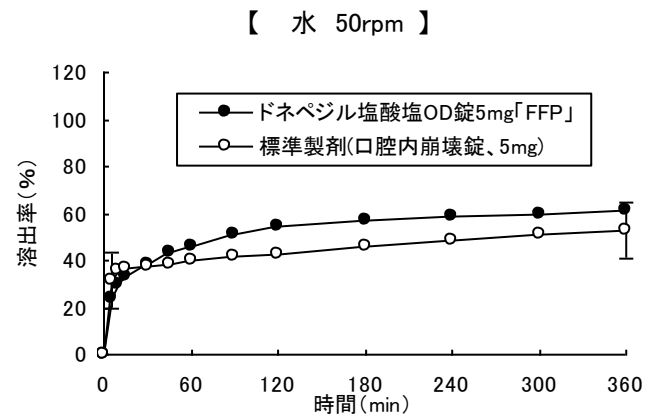
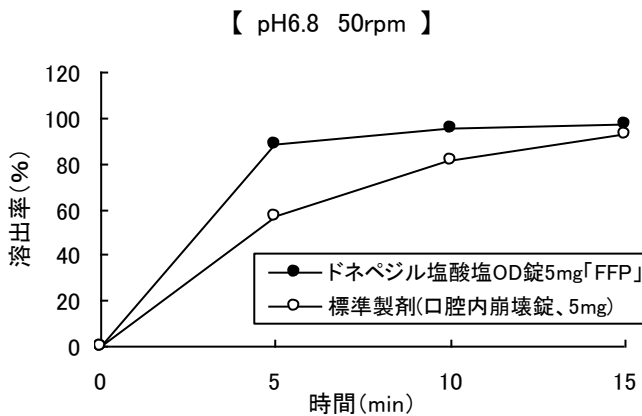
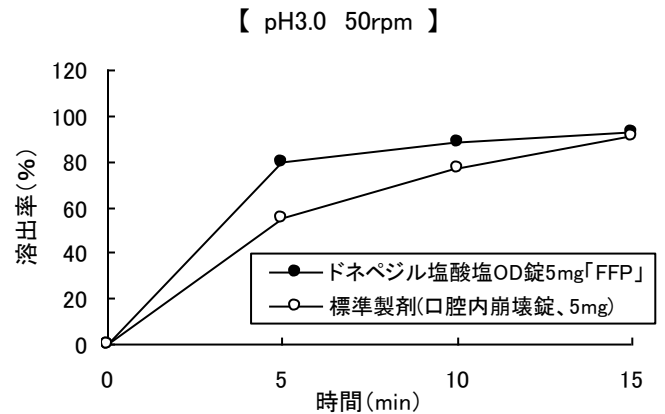
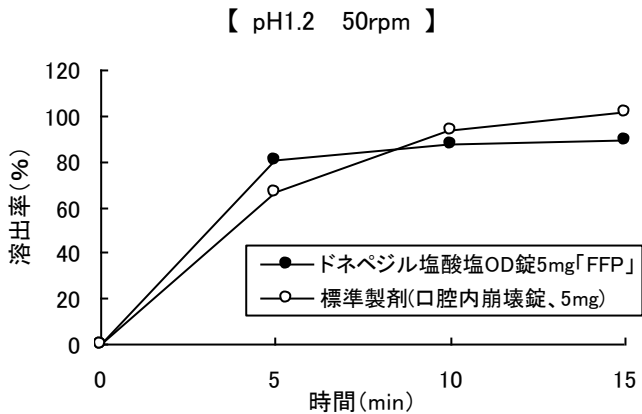
1. 溶出挙動の類似性	2
2. 血漿中濃度比較試験	3
2-1. 水で服用	3
2-2. 水なしで服用	4
3. まとめ	4

共創未来ファーマ株式会社


# ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「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 5mg「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 5mg)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)

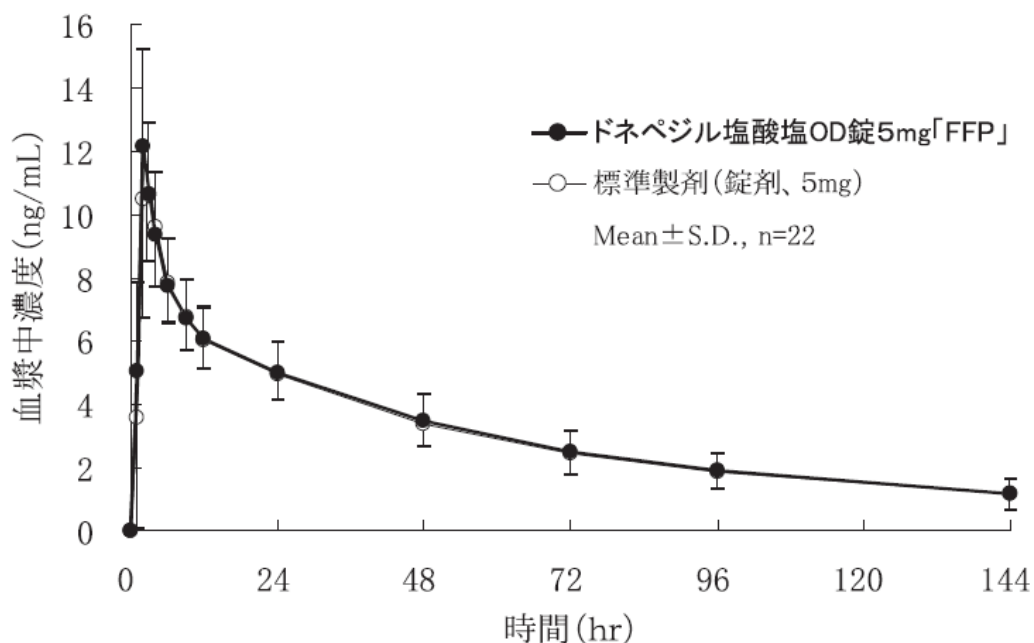
## 2. 血漿中濃度比較試験

### 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 5mg「FFP」及び標準製剤（口腔内崩壊錠、5mg）を、それぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 5mg）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 5mg「FFP」が 2.1 時間、標準製剤が 2.4 時間で、平均最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 12.31ng/mL、11.91ng/mL、平均消失半減期  $T_{1/2}$  はそれぞれ 63.9 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  $\log(0.9768) \sim \log(1.0509)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.9650) \sim \log(1.0815)$  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 5mg「FFP」		0	5.037	12.145	10.640	9.362	7.732	6.710	6.062	5.014	3.468	2.489	1.885	1.173
	±S.D.	0	2.768	3.047	2.228	1.679	1.179	1.047	0.979	0.957	0.820	0.652	0.544	0.454
標準製剤 (口腔内崩壊錠、5mg)		0	3.595	10.467	10.601	9.582	7.843	6.733	6.024	4.954	3.364	2.470	1.875	1.151
	±S.D.	0	3.568	3.751	2.074	1.740	1.363	1.183	0.942	0.860	0.711	0.692	0.578	0.496

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 5mg「FFP」	456.06	12.31	2.1	63.9	
±S.D.	94.63	2.92	0.6	12.8	
標準製剤	448.35	11.91	2.4	63.7	
(口腔内崩壊錠、5mg)	±S.D.	93.40	2.30	0.6	10.7

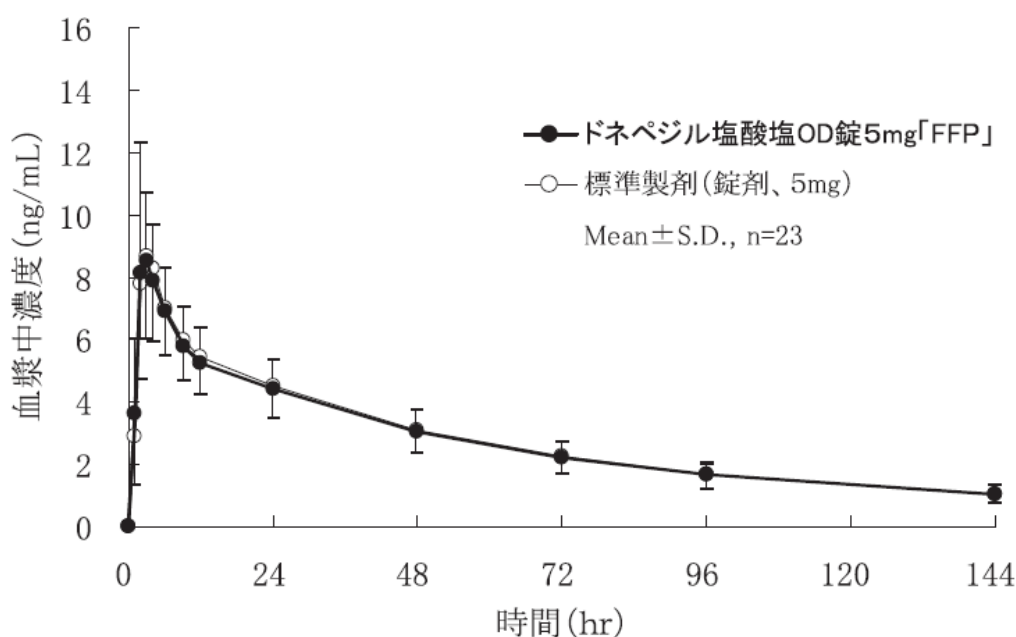
(n=22)

## 2-2. 水なしで服用

健康成人男子 23 名に、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「FFP」及び標準製剤（口腔内崩壊錠、5mg）を、それぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩として 5mg）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  $T_{max}$  はドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「FFP」が 2.7 時間、標準製剤が 2.9 時間で、平均最高血漿中濃度  $C_{max}$  はそれぞれ 9.89ng/mL、9.43ng/mL、平均消失半減期  $T_{1/2}$  はそれぞれ 65.3 時間、63.0 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  $\log(0.9512) \sim \log(1.0060)$ 、 $C_{max}$  は  $\log(0.9843) \sim \log(1.1141)$  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	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 5mg「FFP」	0	3.614	8.143	8.519	7.865	6.877	5.753	5.233	4.422	3.020	2.202	1.651	1.038	
	$\pm$ S.D.	0	2.390	4.126	2.523	1.930	1.387	1.105	1.018	0.946	0.670	0.544	0.456	0.309
標準製剤 (口腔内崩壊錠、5mg)	0	2.911	7.791	8.657	8.267	7.017	5.967	5.435	4.519	3.098	2.254	1.669	1.043	
	$\pm$ S.D.	0	1.613	3.085	1.992	1.371	1.240	1.057	0.947	0.820	0.609	0.460	0.361	0.255

薬剤名	$AUC_{0-144}$ (ng $\cdot$ hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「FFP」	395.02	9.89	2.7	65.3
$\pm$ S.D.	86.56	2.40	1.0	14.1
標準製剤 (口腔内崩壊錠、5mg)	402.84	9.43	2.9	63.0
$\pm$ S.D.	72.24	1.87	1.1	9.4

(n=23)

## 3. まとめ

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「FFP」と標準製剤（口腔内崩壊錠、5mg）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。

donOD5-YSBE①