ドネペジル塩酸塩 OD 錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロＥＳファーマ株式会社

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「タナベ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「タナベ」について、その処方を「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」（薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日）「第 3 章．1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」の処方と比較したところ、B 水準であった。よって、「第 3 章．2. 要求される試験　B 水準」に従い、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「タナベ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため*1)、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1）社内資料：ドネペジル塩酸塩 OD 錠の溶出挙動に関わる資料

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正、薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

＜水なし投与試験＞

試験製剤(Lot No. DPD5-I1)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ 1 錠(ドネペジル塩酸塩 5mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：28 日間)により健康成人男子(10 および 9 名/群、計 19 名)に 10 時間以上の絶食後、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た。投与前(0 時間)、投与後 1、2、3、4、6、12、24、48、96 および 168 時間の計 11 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 5mL の血液(血漿として 2mL 以上)をヘパリンナトリウム入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のドネペジル塩酸塩(未変化体)濃度を LC/MS/MS 法により測定した(定量限界：0.5ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移を示す。

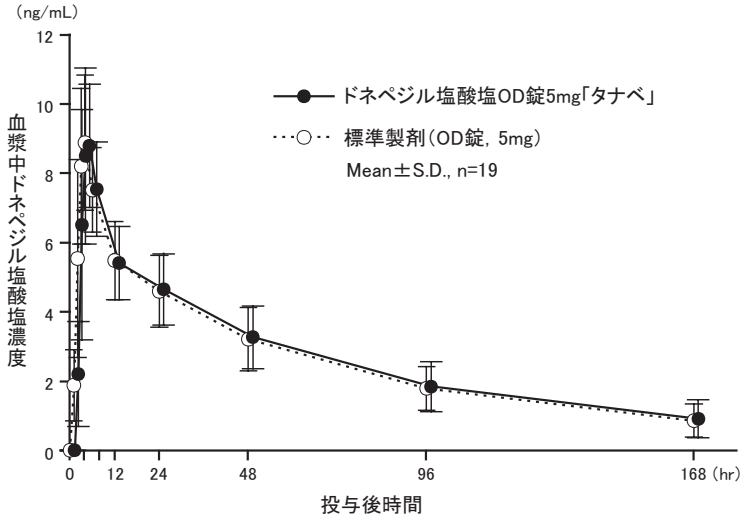
両剤の Cmax および AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.976) ～ log(1.058)および log(0.988)～ log(1.044)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8) ～ log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

＜ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」＞(平均±標準偏差，n=19)

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」	標準製剤(OD 錠，5mg)
Cmax（ng/mL）	9.218±1.937	9.066±2.014
AUC_{0-168}（ng・hr/mL）	452.8±126.9	443.9±116.2
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	552.4±190.3	530.5±158.9
Tmax（hr）	3.74±1.19	3.89±0.99
MRT（hr）	52.73±7.25	52.47±7.72
kel（hr^{-1}）	0.011516±0.003861	0.012168±0.004272
$t_{1/2}$（hr）	65.14±16.46	61.97±15.60

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、
MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、$t_{1/2}$：消失半減期



＜水あり投与試験＞

試験製剤（Lot No. DPD5-I1）と標準製剤（先発医薬品）をそれぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩 5mg 含有）、2 剤 2 期クロスオーバー法（休薬期間：28 日間）により健康成人男子（10 および 9 名/群、計 19 名）に 10 時間以上の絶食後、150mL の水とともに単回経口投与した。投与前（0 時間）、投与後 1、2、3、4、6、12、24、48、96 および 168 時間の計 11 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 5mL の血液（血漿として 2mL 以上）をヘパリンナトリウム入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のドネペジル塩酸塩（未変化体）濃度を LC/MS/MS 法により測定した（定量限界：0.5ng/mL）。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移を示す。

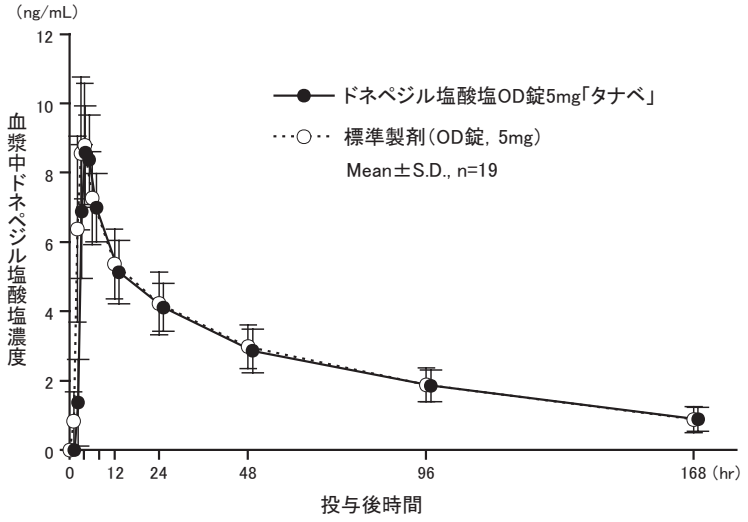
両剤の Cmax および AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.932) ～ log(1.021)および log(0.949)～ log(1.014)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8) ～ log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

＜ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」＞（平均±標準偏差，n=19）

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「タナベ」	標準製剤（OD 錠，5mg）
Cmax（ng/mL）	8.829±1.186	9.118±1.758
AUC_{0-168}（ng・hr/mL）	423.9±83.3	434.5±90.1
$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	523.6±123.9	529.4±134.9
Tmax（hr）	3.11±0.66	3.68±0.82
MRT（hr）	55.14±4.38	54.68±5.62
kel（hr^{-1}）	0.009929±0.001871	0.010595±0.002303
$t_{1/2}$（hr）	72.12±13.37	68.49±15.45

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、
MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、$t_{1/2}$：消失半減期



ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、医薬審発第 786 号：平成 13 年 5 月 31 日一部改正、薬食審査発第 1124004 号：平成 18 年 11 月 24 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

＜水なし投与試験＞

試験製剤(Lot No. DPD10-I1)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ 1 錠(ドネペジル塩酸塩 10mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：28 日間)により健康成人男子(10 名/群、計 20 名)に 10 時間以上の絶食後、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た。投与前(0 時間)、投与後 1、2、3、4、6、12、24、48、96 および 168 時間の計 11 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 7mL の血液(血漿として 2mL 以上)をヘパリンナトリウム入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のドネペジル塩酸塩(未変化体)濃度を LC/MS/MS 法により測定した(定量限界：0.5ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移を示す。

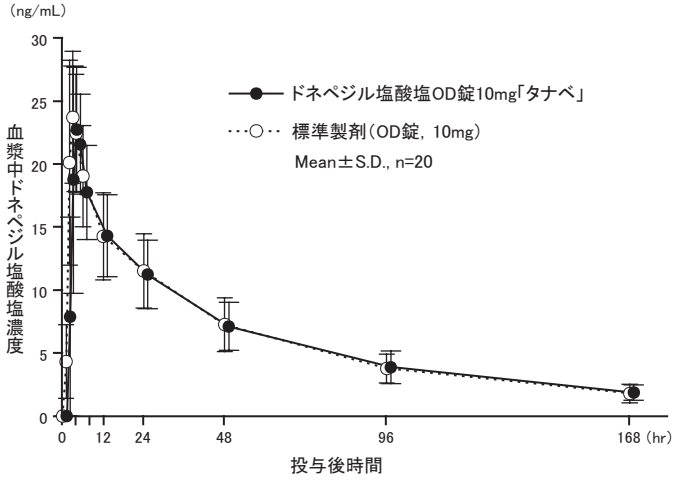
両剤の Cmax および AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.925) ～ log(1.024)および log(0.965)～ log(1.021)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80) ～ log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

＜ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」＞(平均±標準偏差，n=20)

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」	標準製剤(OD 錠，10mg)
Cmax（ng/mL）	24.699±5.465	25.324±5.166
AUC_{0-168}（ng･hr/mL）	1038.8±264.8	1046.1±271.7
$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	1209.2±317.3	1198.8±339.7
Tmax（hr）	2.70±0.80	2.85±0.75
MRT（hr）	50.51±3.36	49.53±3.86
kel（hr^{-1}）	0.011381±0.001529	0.012450±0.001683
$t_{1/2}$（hr）	61.95±8.31	56.65±7.72

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、
MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、$t_{1/2}$：消失半減期



＜水あり投与試験＞

試験製剤（Lot No. DPD10-I1）と標準製剤（先発医薬品）をそれぞれ 1 錠（ドネペジル塩酸塩 10mg 含有）、2 剤 2 期クロスオーバー法（休薬期間：28 日間）により健康成人男子（10 名/群、計 20 名）に 10 時間以上の絶食後、150mL の水とともに単回経口投与した。投与前（0 時間）、投与後 1、2、3、4、6、12、24、48、96 および 168 時間の計 11 時点で、前腕部皮静脈から 1 回につき 7mLの血液（血漿として 2mL 以上）をヘパリンナトリウム入り採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のドネペジル塩酸塩（未変化体）濃度を LC/MS/MS 法により測定した（定量限界：0.5ng/mL）。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。なお、下図には平均血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移を示す。

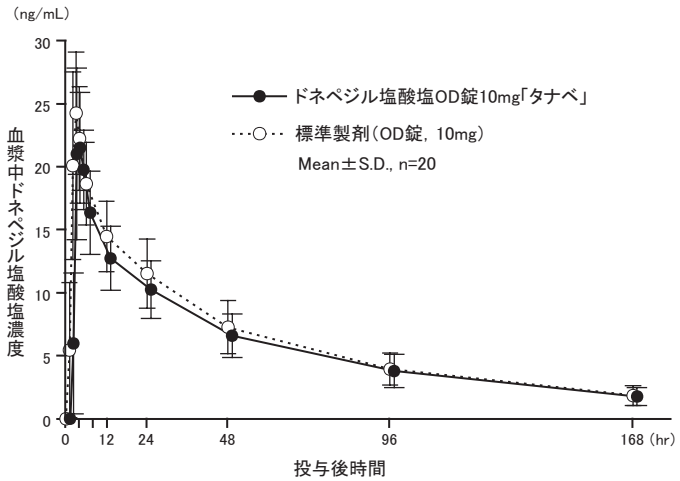
両剤の Cmax および AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.880) ～ log(0.979)および log(0.897)～ log(0.935)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80) ～ log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

＜ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」＞（平均±標準偏差，n=20）

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「タナベ」	標準製剤（OD 錠，10mg）
Cmax（ng/mL）	23.361±5.098	25.111±4.930
AUC_{0-168}（ng･hr/mL）	970.2±239.3	1059.1±260.8
$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）	1137.8±319.4	1229.6±349.3
Tmax（hr）	2.80±0.77	3.05±0.60
MRT（hr）	51.10±4.95	49.96±4.33
kel（hr^{-1}）	0.011388±0.001854	0.012036±0.002219
$t_{1/2}$（hr）	62.43±10.26	59.80±13.11

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、
MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、$t_{1/2}$：消失半減期



（2017 年 10 月改訂）