

生物学的同等性試験

ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」

(アルツハイマー型認知症治療剤)

ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号及び平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号)(以下、同等性試験ガイドライン)
- ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号、平成15年6月12日一部改正 厚生労働省令第106号、平成16年12月21日一部改正 厚生労働省令第172号、平成18年3月31日一部改正 厚生労働省令第72号及び平成20年2月29日一部改正 厚生労働省令第24号)

I. 試料

試験製剤: ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」
 (1錠中にドネペジル塩酸塩 5 mg含有)
 標準製剤: 口腔内崩壊錠、5 mg
 (1錠中にドネペジル塩酸塩 5 mg含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900 mL	37±0.5 °C	1錠/バツセル
		pH 3.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 3.0			

2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	15分以内に平均85 %以上溶出した	15分以内に平均85 %以上溶出した	適
pH 3.0 (50 rpm)	15分以内に平均85 %以上溶出した	15分以内に平均85 %以上溶出した	適
pH 6.8 (50 rpm)	15分以内に平均85 %以上溶出した	15分以内に平均85 %以上溶出した	適
水 (50 rpm)	30分以内に平均85 %以上溶出せず、規定された試験時間において50 %以上85 %に達しなかった	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12 %の範囲になく、f2関数の値が46未満であった	不適
pH 3.0 (100 rpm)	15分以内に平均85 %以上溶出した	15分以内に平均85 %以上溶出した	適

同等性試験ガイドラインに従ってドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、水以外の試験液では溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたが、試験液 水では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

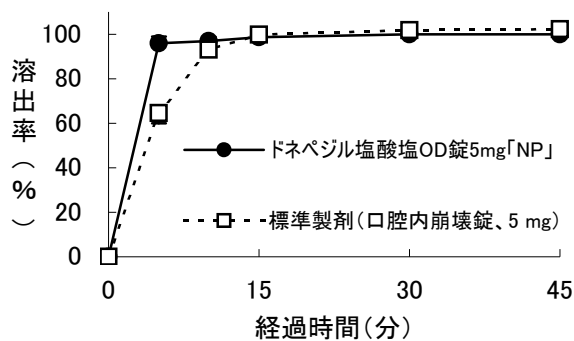


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

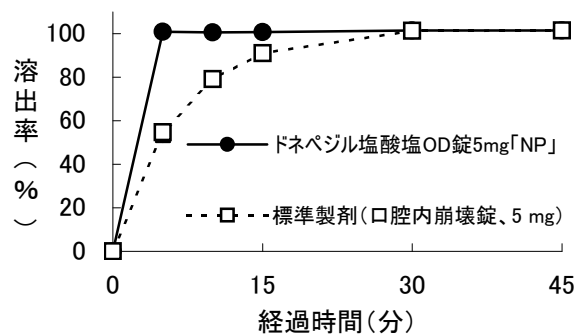


図1-2 試験液:pH 3.0 (50 rpm)

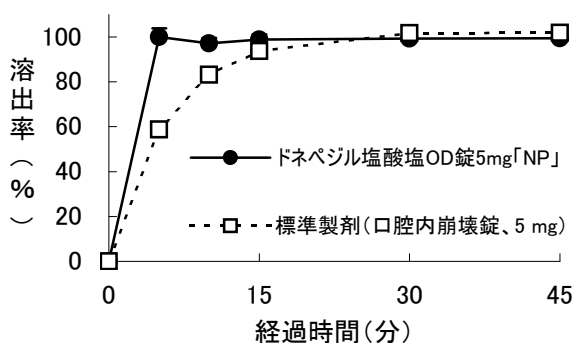


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

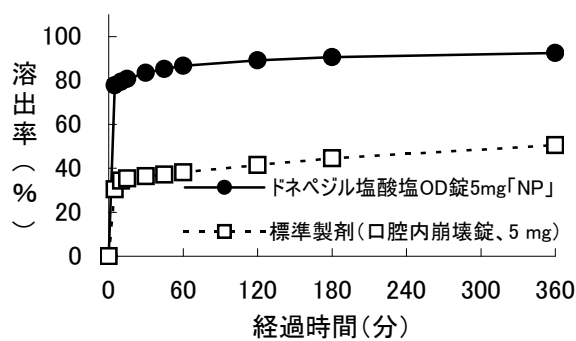


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

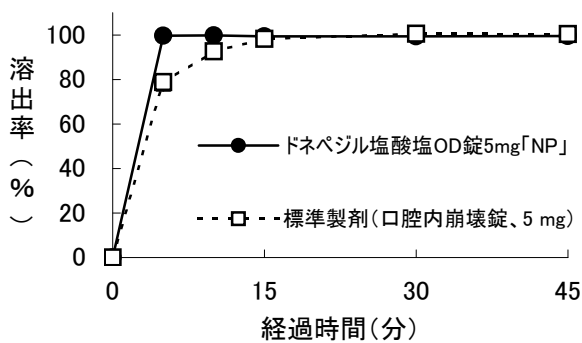


図1-5 試験液:pH 3.0 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者	
試験製剤	ドネペジル塩酸塩OD錠5mg「NP」	1錠
標準製剤	口腔内崩壊錠、5mg	1錠
投与量	ドネペジル塩酸塩として5mg	
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 28日間以上) 水あり投与試験: 10時間以上の絶食後、水150 mLとともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。(n=19) 水なし投与試験: 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。投与後4時間までは絶食とした。(n=19)	
採血時間	0、1、2、3、4、6、12、24、48、96、168 hr	
測定対象物質	ドネペジル塩酸塩	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.)

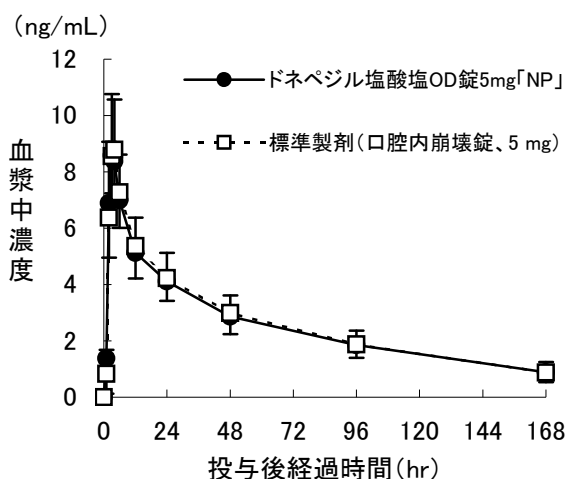


図2-1 血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移 (水あり、n=19)

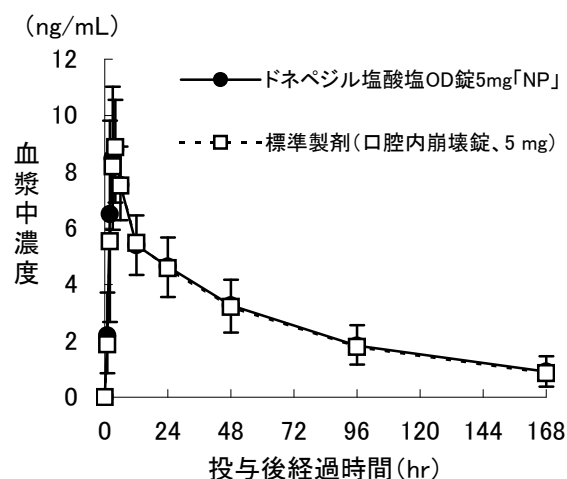


図2-2 血漿中ドネペジル塩酸塩濃度推移 (水なし、n=19)

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり (n=19)	試験製剤	423.9±83.3	8.829±1.186	3.11±0.66	72.12±13.37
	標準製剤	434.5±90.1	9.118±1.758	3.68±0.82	68.49±15.45
水なし (n=19)	試験製剤	452.8±126.9	9.218±1.937	3.74±1.19	65.14±16.46
	標準製剤	443.9±116.2	9.066±2.014	3.89±0.99	61.97±15.60

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

		平均値の差の90%信頼区間		判定
		AUC _t	C _{max}	
水あり (n=19)	AUC _t	log(0.949) ~ log(1.014)		適
	C _{max}	log(0.932) ~ log(1.021)		適
水なし (n=19)	AUC _t	log(0.988) ~ log(1.044)		適
	C _{max}	log(0.976) ~ log(1.058)		適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t及びC_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。