

生物学的同等性試験

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」

(アルツハイマー型認知症治療剤)

ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「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: ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」
 (1包中にドネペジル塩酸塩 3 mg含有)

標準製剤: 内服ゼリー剤、3 mg
 (1個中にドネペジル塩酸塩 3 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包又は1個/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)	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以上でなかった	不適
pH 3.0 (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85 %以上となった	標準製剤の平均溶出率が40 %及び85 %付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲にあった	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85 %以上となった	標準製剤の平均溶出率が40 %及び85 %付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった	不適
pH 3.0 (100 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85 %以上となった	標準製剤の平均溶出率が40 %及び85 %付近の適当な2時点において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15 %の範囲になく、f2関数の値が42以上でなかった	不適

同等性試験ガイドラインに従ってドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」と標準製剤の溶出挙動を比較した。試験液pH3.0及びpH6.8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pH1.2、水及びpH3.0(100rpm)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)

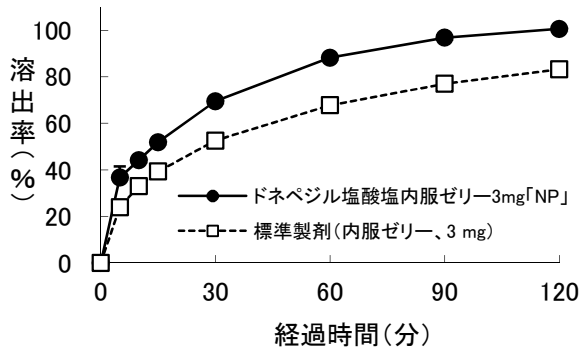


図1-1 試験液: pH 1.2 (50 rpm)

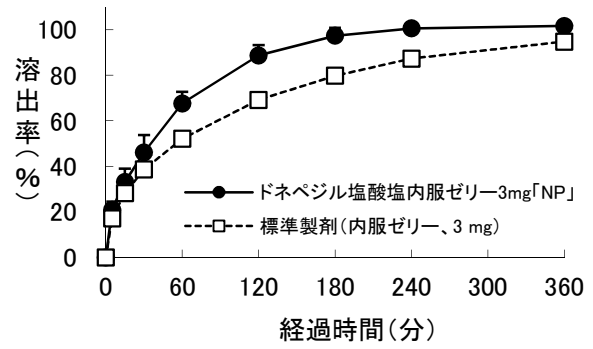


図1-2 試験液: pH 3.0 (50 rpm)

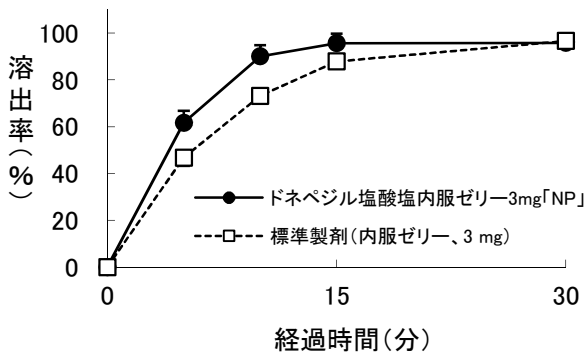


図1-3 試験液: pH 6.8 (50 rpm)

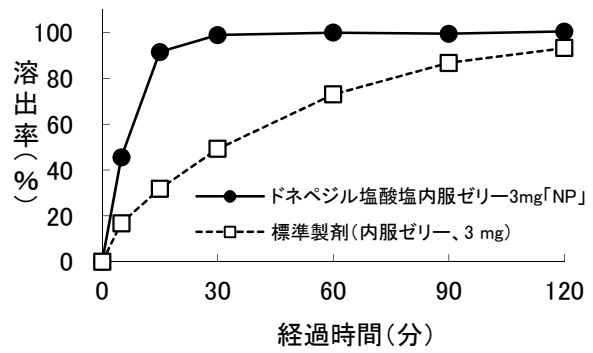


図1-4 試験液: 水 (50 rpm)

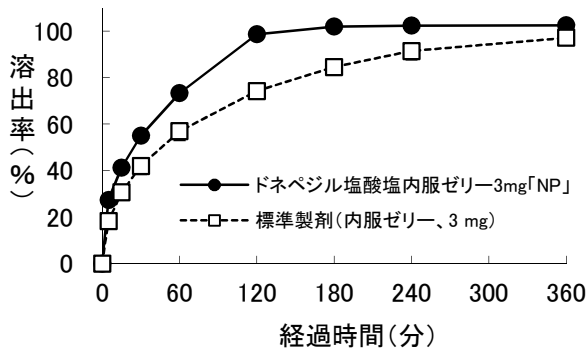


図1-5 試験液: pH 3.0 (100 rpm)

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	(n = 20)
試験製剤	ドネペジル塩酸塩内服ゼリー3mg「NP」:	1 包
標準製剤	内服ゼリー剤、3 mg :	1 個
投与量	ドネペジル塩酸塩として3mg	
投与条件	クロスオーバー法	(休薬期間: 21 日間以上)
	10時間以上の絶食後、水150 mLとともに単回経口投与した。	
採血時間	0、1、2、3、4、5、8、10、12、24、48、72、96、144 hr	
測定対象物質	ドネペジル	
測定方法	LC/MS/MS法	

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=20)

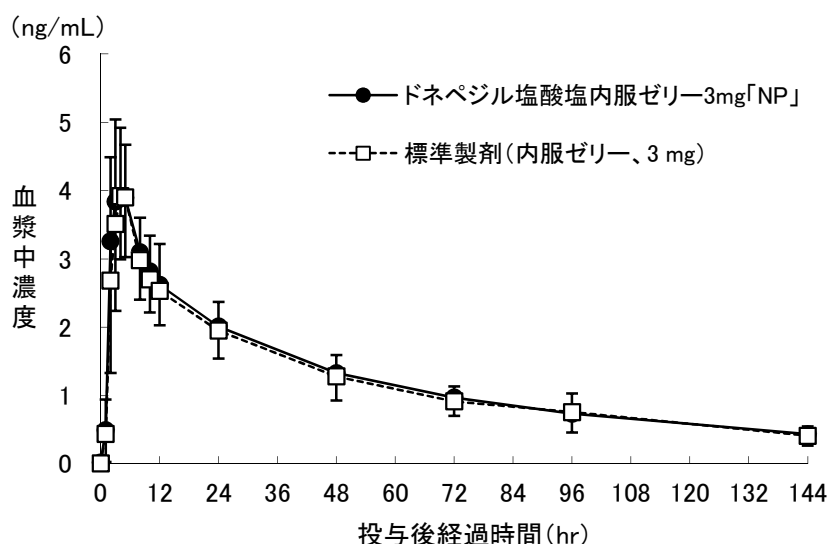


図2 血漿中ドネペジル濃度推移

(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)
試験製剤	179.3±46.3	4.56±1.25	3.5±1.1	62.4±18.0
標準製剤	173.8±36.8	4.40±0.97	3.6±1.1	61.6±11.8

(Mean±S.D., n=20)

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結果

	平均値の差の90%信頼区間	判定
AUC _t	log(0.9865) ~ log(1.0602)	適
C _{max}	log(0.9761) ~ log(1.0703)	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。