ドネペジル塩酸塩 OD 錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロ株式会社

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ニプロ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 3mg「ニプロ」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(アリセプト D 錠 5mg)との同等性が確認されているドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ニプロ」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「ニプロ」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「ニプロ」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「ニプロ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ニプロ」(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)とアリセプト D 錠 5mg(標準製剤)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。

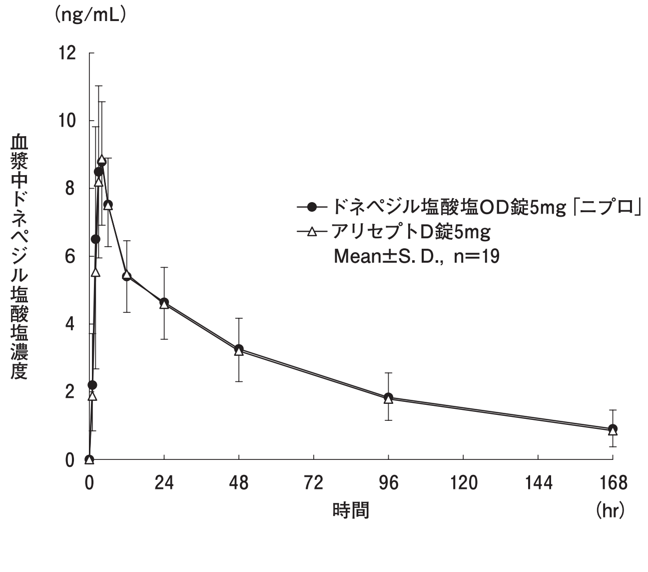
両剤の Cmax および $AUC_{0\text{-}168}$ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.976)〜log(1.058)および log(0.988)〜log(1.044)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8)〜log(1.25)の範囲内であった。

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「ニプロ」>(平均±標準偏差, n=19)

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ニプロ」	アリセプト D 錠 5mg
Cmax(ng/mL)	9.218±1.937	9.066±2.014
$AUC_{0\text{-}168}$(ng・hr/mL)	452.8±126.9	443.9±116.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$(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）とアリセプトＤ錠 5mg（標準製剤）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。

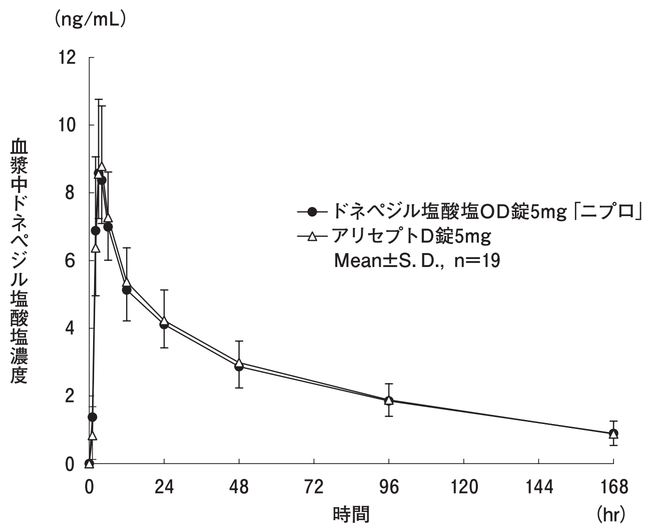
両剤の Cmax および $AUC_{0\text{-}168}$ の対数値の平均値の差の 90％信頼区間は、それぞれ log(0.932)～log(1.021)および log(0.949)～log(1.014)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8)～log(1.25)の範囲内であった。

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「ニプロ」＞（平均±標準偏差，n=19）

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 5mg「ニプロ」	アリセプトＤ錠 5mg
Cmax（ng/mL）	8.829±1.186	9.118±1.758
$AUC_{0\text{-}168}$（ng・hr/mL）	423.9±83.3	434.5±90.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$（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「ニプロ」

ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ニプロ」(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)とアリセプト D 錠 10mg(標準製剤)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。

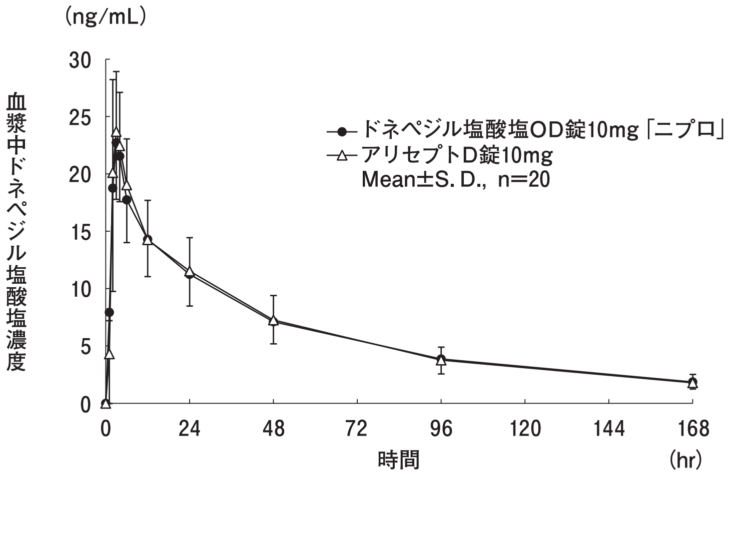
両剤の Cmax および AUC_{0-168} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.925)～log(1.024)および log(0.965)～log(1.021)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

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「ニプロ」＞(平均±標準偏差，n=20)

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ニプロ」	アリセプト D 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）とアリセプト D 錠 10mg（標準製剤）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。

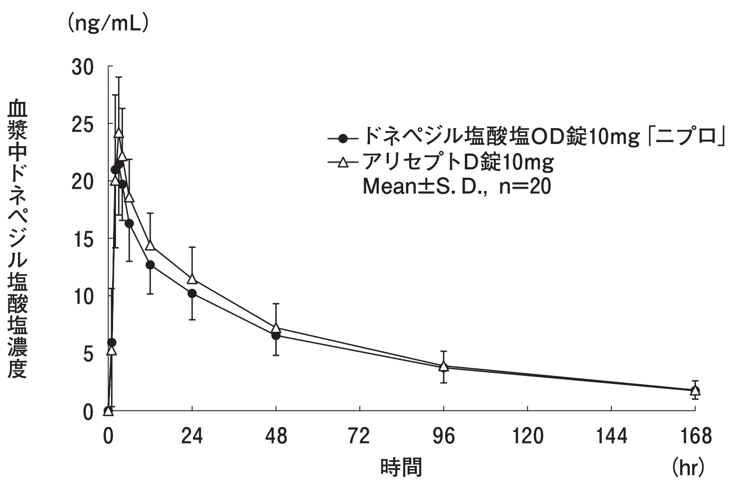
両剤の Cmax および $AUC_{0\text{-}168}$ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.880)～log(0.979)および log(0.897)～log(0.935)であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

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「ニプロ」＞（平均±標準偏差，n=20）

	ドネペジル塩酸塩 OD 錠 10mg「ニプロ」	アリセプト D 錠 10mg
Cmax（ng/mL）	23.361±5.098	25.111±4.930
$AUC_{0\text{-}168}$（ng・hr/mL）	970.2±239.3	1059.1±260.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$（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



（2025 年 4 月作成）