



アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」、 アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」 および アリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」 の 生物学的同等性試験

村上晴美¹⁾ / 海野雄哉²⁾ / 打野 愛²⁾ / 渋谷麻実²⁾ /
吉田寿一²⁾ / 吉田久男²⁾ / 尾崎明芳²⁾

● 要旨

高田製薬株式会社は、エビリファイ®錠 3 mg, エビリファイ®錠 6 mg およびエビリファイ®錠 12 mg (大塚製薬株式会社製) のジェネリック医薬品として、アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」、アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」を開発した。

アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるエビリファイ®錠 3 mg を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした 2 剤 2 期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後 96 時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 ± SD) は、 AUC_t が 557.86 ± 195.13 および 538.92 ± 173.71 ng·hr/mL, C_{max} が 17.05 ± 3.85 および 17.62 ± 4.13 ng/mL であった。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9950 \sim \log 1.0604$, C_{max} が $\log 0.8913 \sim \log 1.0455$ であり、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」については、「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」に従い、エビリファイ®錠 3 mg との生物学的同等性が確認されたアリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」を標準製剤とし、溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果、いずれの含量においても、標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。よって、アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」はアリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」と生物学的に同等とみなされた。

以上のとおり、アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」、アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるエビリファイ®錠 3 mg, エビリファイ®錠 6 mg およびエビリファイ®錠 12 mg と、临床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Aripiprazole, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

アリピプラゾールは、ドパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合には、ドパミンD₂受容体のアンタゴニストとして、ドパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドパミンD₂受容体のアゴニストとして作用することから、DSS (Dopamine System Stabilizer) と呼ばれる新しいタイプの抗精神病薬であり、日本を含む60ヶ国以上で承認されている。

本邦においては、2006年1月に「統合失調症」の効能・効果で承認され、2012年1月に「双極性障害における躁症状の改善」の効能・効果が、2013年6月に「うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)」の効能・効果が、2016年9月に「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果が追加された¹⁾。

高田製薬株式会社は、エビリファイ[®]錠3 mg、エビリファイ[®]錠6 mg およびエビリファイ[®]錠12 mg のジェネリック医薬品として、アリピプラゾール錠3 mg 「タカタ」、アリピプラゾール錠6 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg 「タカタ」を開発した。

アリピプラゾール錠3 mg 「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{2)~5)} (以下、ガイドラインという) に従い、エビリファイ[®]錠3 mg との生物学的同等性を評価した。アリピプラゾール錠6 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg 「タカタ」については、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」^{3)~6)} (以下、含量違いのガイドラインという) に従い、アリピプラゾール錠3 mg 「タカタ」を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を確認した。

I. アリピプラゾール錠3 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製 剤

治験薬は表1のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお、ガイドラインに従い選択した溶出試験液であるpH 5.0 (pH 5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液) において、エビリファイ[®]錠3 mg の3ロットについて溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各ロットn = 6) を行い、中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2 (溶出試験第1液), pH 5.0 (pH 5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第2液) および水を試験液とした溶出試験 (パドル法, 50 rpm または100 rpm, 各条件n = 12) を実施した。この結果は図1に示すとおりであり、いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2) 治験計画

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」, 当該省令の一部を改正する省令および関連通知 (GCP 省令) を遵守し、博多クリニックの臨床試験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

3) 被 験 者

投与前4週間以内にスクリーニング検査を実施し、治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお、被験者には事前に治験の目的、方法、予測される不利益、その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い、全員から本人の自由意思に

表1 治験薬 (3 mg 錠)

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	アリピプラゾール錠3 mg 「タカタ」	エビリファイ [®] 錠3 mg
製 造 会 社	高田製薬株式会社	大塚製薬株式会社
表 示 量	1錠中アリピプラゾール3 mgを含有する	
ロット番号	AR1T04	4D71YC1

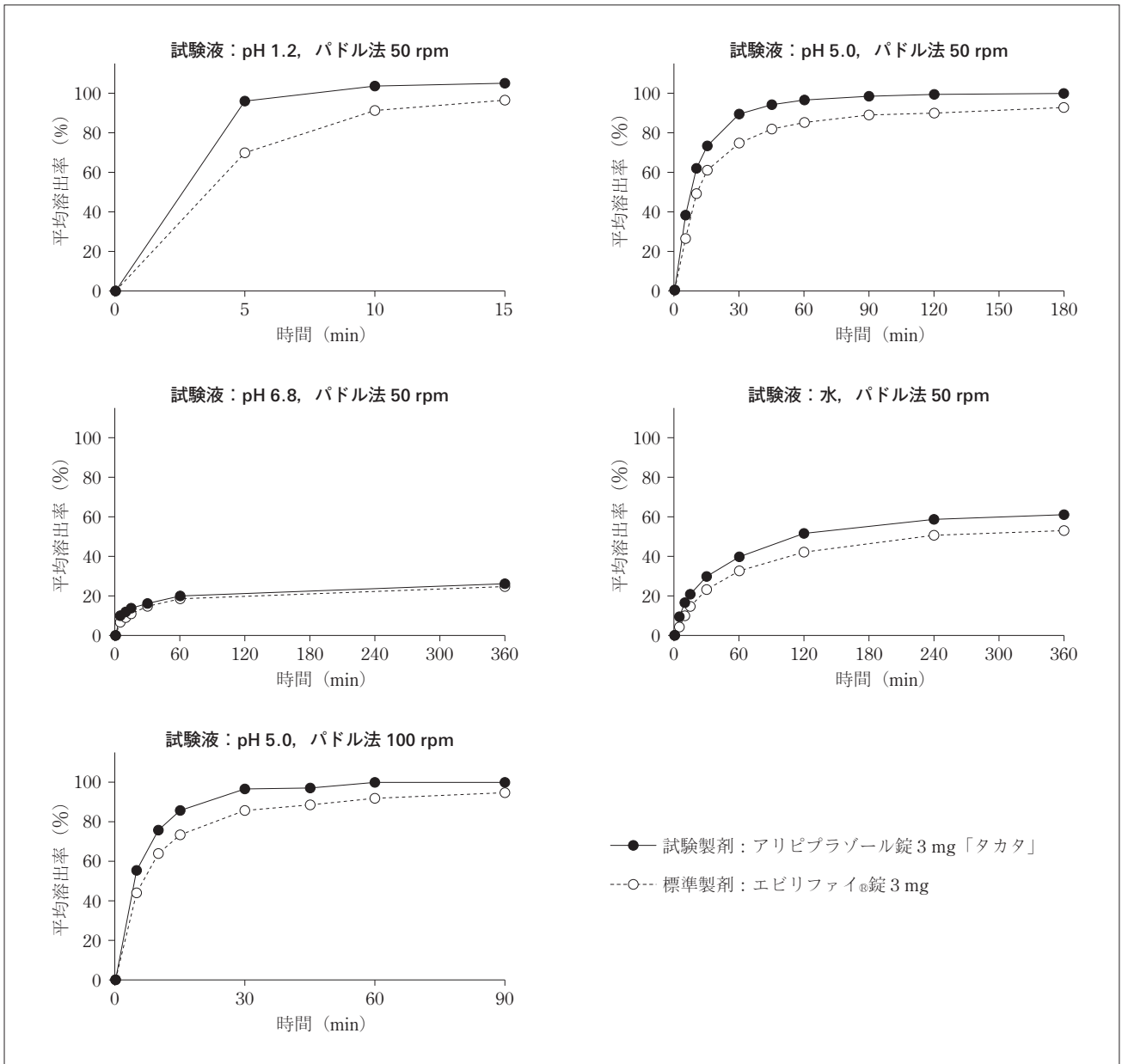


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <3 mg 錠>

表2 割り付け <3 mg 錠>

群	被験者数	第I期	休業期間	第II期
1	10名	標準製剤	28日以上	試験製剤
2	10名	試験製剤		標準製剤

に基づき、文書による治験参加の同意を得た。

4) 投与方法および投与量

被験者20名を1群10名の2群に無作為に分け、各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。なお、休業期間は初回投与後28日以上とした(表2)。

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤1錠(アリピプラゾール3mg:先発医薬品の1投与単位)を水150mLとともに経口投与した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

表3 治験スケジュール<3 mg錠>

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状 他覚所見	診察	血圧 脈拍数 体温	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血
入院日	～ 18:00	－ 15 (入院)							○	
	19:00	－ 14		○						
1日目	投与前					○	○	○		○
	9:00	0	○							
	9:30	0.5								○
	10:00	1								○
	10:30	1.5								○
	11:00	2								○
	11:30	2.5								○
	12:00	3								○
	12:30	3.5								○
	13:00	4		○						○
	14:00	5				○	○	○		○
	15:00	6								○
	17:00	8								○
	19:00	10		○						
	21:00	12								○
	2日目	9:00	24		○		○			
13:00		28		○						
19:00		34		○						
3日目	9:00	48		○		○				○
	13:00	52		○						
	9:00	58		○						
4日目	9:00	72		○		○				○
	13:00	76		○						
	19:00	82		○						
5日目 (退院日)	9:00	96			○	○	○	○	○	○
8日目～ 10日目					○*					

*：退院後，治験責任医師または治験分担医師が電話で問診を行った。

5) 被験者の管理

被験者は投与前日（入院日）の18時から投与後96時間の検査終了時まで入院とし，治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。なお，

治験責任医師または治験分担医師は，投与8日目～10日目に，電話で問診を行い健康状態を確認した。入院期間中は，指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し，第Ⅰ期，第Ⅱ期は同一献立とした。治験

の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6) 臨床観察および検査項目

第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに、治験スケジュール(表3)に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

(1) 診察

問診、聴診、触診等

(2) 生理学的検査

血圧(臥位)、脈拍数(臥位)、体温(腋窩)、安静時12誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液検査

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球像(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)

② 生化学検査

総蛋白、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、CK(CPK)、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、総コレステロール、中性脂肪、グルコース

③ 尿検査

糖定性、蛋白定性、潜血反応、ウロビリノーゲン定性

7) 採血時間および採血方法

文献¹⁾を参考とし、投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72 および96時間の計17回、ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い、前腕静脈からそれぞれ5 mLの血液を採取した。採取した血液は速やかに4°C、毎分3000回転で10分間遠心分離して血漿を分取し、得られた血漿を分析時まで-20°C以下で凍結保存した。

8) 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度はLC/MS法により測定した。本測定法の定量範囲は0.5~50 ng/mLであり、分析法バリデーションの結果、「医薬品開発に

おける生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」⁷⁾のいずれの項目(選択性、検量線、真度および精度、安定性等)においても良好な結果が得られた。

9) 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い、以下のとおり評価した。解析はBESTS(株式会社CACクロア製)を用いて実施し、定量下限(0.5 ng/mL)未満の測定値は「0」とした。

(1) パラメータ

最終採血時間までの血漿中薬物濃度-時間下面積(AUC_t)および最高血漿中濃度(C_{max})を生物学的同等性の評価パラメータ、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})、無限大時間までの血漿中濃度-時間下面積(AUC_∞)、平均滞留時間(MRT)および消失速度定数(k_{el})を参考パラメータとし、別に消失半減期(t_{1/2})を求めた。

(2) 分散分析

AUC_∞、MRTおよびk_{el}については対数変換データ、T_{max}については未変換データにつき、2×2ラテン方格法による分散分析を行った。

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間(非対称、最短区間)が、log 0.80~log 1.25の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。

なお、ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していると判定されていることから、上記の判定に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差がlog 0.90~log 1.11の場合には、両製剤は生物学的に同等と判定することとした。ただし、この判定基準を適用するにはガイドラインに規定された条件を満たした場合に限られる。

2. 試験結果

1) 被験者

1名が自己都合により脱落となったことから、生物学的同等性の評価対象は19名、安全性の評価対象は治験薬が投与された20名となった。なお、被験者20名の年齢は20~38歳、体重は51.4~72.0 kg、BMIは18.5~23.2であった。

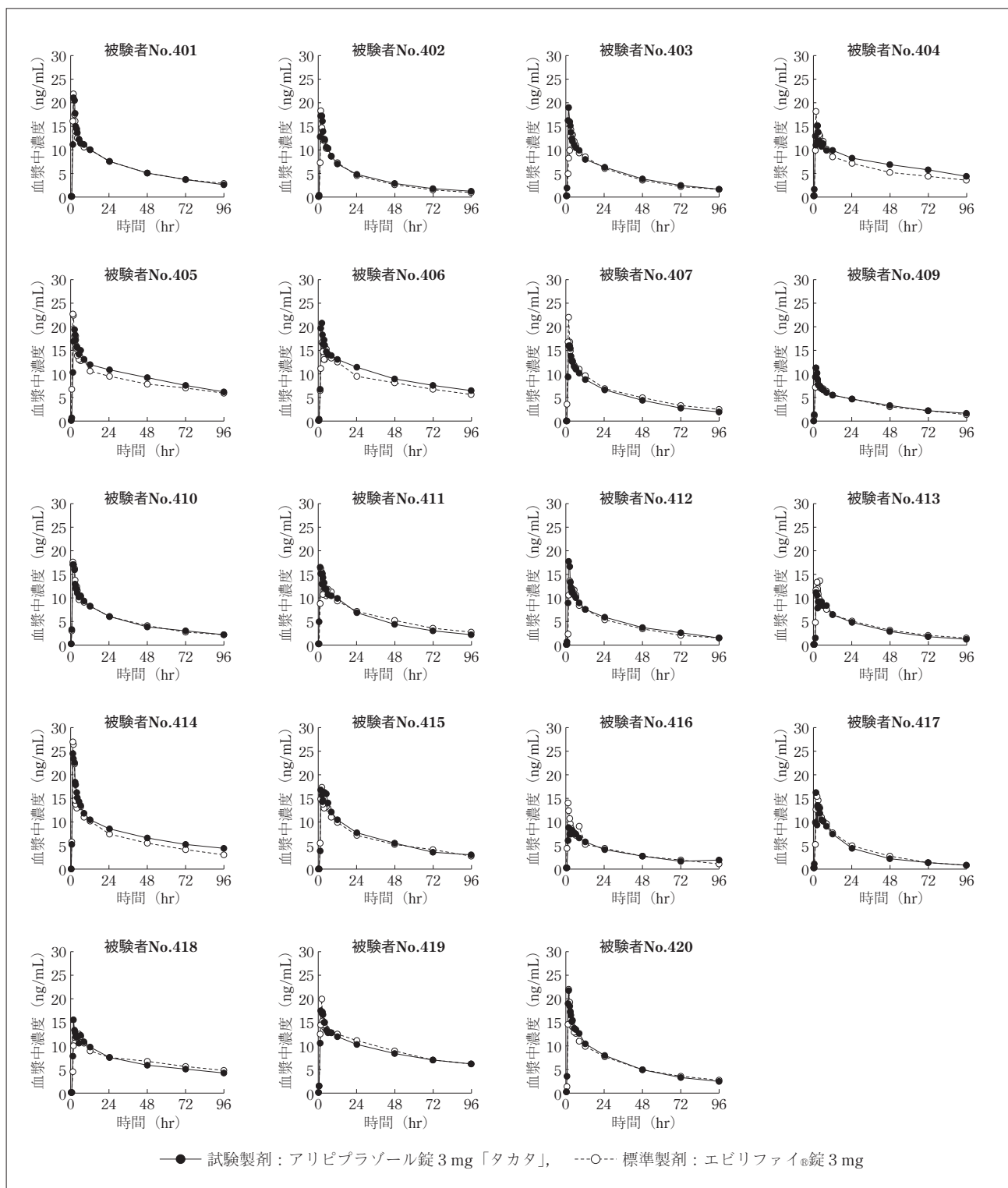


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈3 mg 錠〉

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図2に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図3に、薬物動態パラメータを表4にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ（平均値±SD）は、 AUC_t が 557.86 ± 195.13 および 538.92 ± 173.71 ng・hr/mL、 C_{max} が 17.05 ± 3.85 および 17.62 ± 4.13 ng/mLであった。

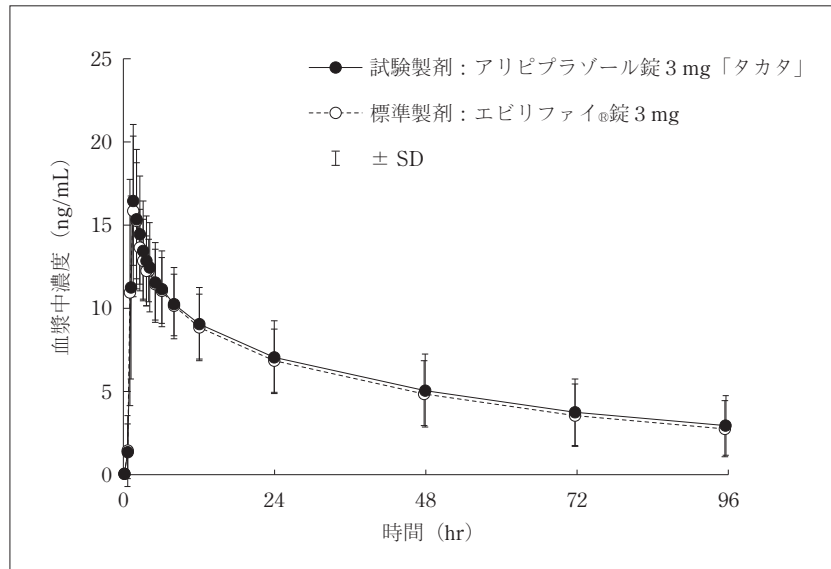


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 19)
 〈3 mg 錠〉

表4 薬物動態パラメータ 〈3 mg 錠〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	557.86 ± 195.13	538.92 ± 173.71
C _{max} (ng/mL)	17.05 ± 3.85	17.62 ± 4.13
T _{max} (hr)	1.58 ± 0.38	1.95 ± 1.05
AUC _∞ (ng・hr/mL)	854.38 ± 475.02	819.53 ± 449.79
MRT (hr)	34.949 ± 4.275	34.739 ± 4.188
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0138 ± 0.0045	0.0141 ± 0.0050
t _{1/2} (hr)	57.25 ± 23.16	56.71 ± 24.50

平均値 ± SD (n = 19)

表5 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間
 〈3 mg 錠〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0272	log 0.9653
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9950
	上側限界値	log 1.0604

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈3 mg 錠〉

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.1687	0.2198	0.5160	0.7055

表7 有害事象一覧〈3 mg 錠〉

治験薬	被験者 No.	有害事象	程 度	処 置	転 帰	治験薬との 関連性
試験製剤	411	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
	417	嘔気	軽度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
	419	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与翌日に消失	関連あり
		起立性低血圧	中等度 重篤でない		投与当日に消失	関連あり
標準製剤	410	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
	419	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり

*：臥位にて経過観察

表8 試験製剤〈6 mg 錠および12 mg 錠〉

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」	アリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」
製 造 会 社	高田製薬株式会社	高田製薬株式会社
表 示 量	1 錠中アリピプラゾール 6 mg を 含有する	1 錠中アリピプラゾール 12 mg を 含有する
ロット番号	AR2T02	AR3T02

標準製剤は表1に示したアリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」とした。

3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ (AUC_t , C_{max}) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表5に、参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT , k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表6にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9950 \sim \log 1.0604$, C_{max} が $\log 0.8913 \sim \log 1.0455$ と、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。また、参考パラメータの分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間に有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。

以上のことから、試験製剤および標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

4) 安全性

治験薬が投与された被験者 20 名を安全性の評価

対象とした。試験製剤が投与された被験者 19 名中 3 名に 4 件、標準製剤が投与された被験者 20 名中 2 名に 2 件の有害事象が認められた (表7)。試験製剤で認められた有害事象は中等度の嘔気が 2 件、中等度の起立性低血圧が 1 件、軽度の嘔気が 1 件であった。いずれも先発医薬品の副作用として報告されており、また、時間的経過を考慮し、治験薬との関連性は「関連あり」と判断した。いずれも投与当日または投与翌日には消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。標準製剤で認められた有害事象は中等度の嘔気が 2 件であった。いずれも先発医薬品の副作用として報告されており、また、時間的経過を考慮し、治験薬との関連性は「関連あり」と判断した。いずれも投与当日に消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。

なお、臨床検査値については、基準値から逸脱し

表9 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) <6 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm							パドル法 100 rpm
	pH 1.2	pH 5.0		pH 6.8*		水*		pH 5.0
判定時間 (min)	15	15	30	15	360	15	360	15
標準製剤 (3 mg 錠) の平均溶出率 (%)	100.3	70.2	85.4	11.2	12.9	14.7	31.7	82.0
試験製剤 (6 mg 錠) の平均溶出率 (%)	94.1	64.4	84.1	8.5	13.7	10.8	35.9	77.8
溶出率の差 (%)		5.8	1.3	2.7	0.8	3.9	4.2	4.2
溶出の同等性の判定基準	a	b		c		c		b
溶出の同等性の判定	適合	適合		適合		適合		適合

*: 標準製剤 2 錠および試験製剤 1 錠を用いて溶出試験を行った

a: 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか, 又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある

b: 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において, 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか, 又は t_2 関数の値が 50 以上

c: 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 の平均溶出率を示す適当な時点, 及び規定された試験時間において, 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか, 又は t_2 関数の値が 61 以上

表10 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) <6 mg 錠>

条 件		パドル法 50 rpm				パドル法 100 rpm
		pH 1.2	pH 5.0	pH 6.8*	水*	pH 5.0
最終判定時間 (min)		15	30	360	360	15
試験製剤の平均溶出率 (%)		94.1	84.1	13.7	35.9	77.8
最終判定時間の試験製剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	103.7	88.6	14.2	37.4	82.1
	最小値 (%)	79.8	79.3	13.4	33.5	75.7
溶出の同等性の判定基準		a	a	b	b	a
溶出の同等性の判定		適合	適合	適合	適合	適合

*: 標準製剤 2 錠および試験製剤 1 錠を用いて溶出試験を行った

a: 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない

b: 試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない

た被験者が散見されたものの, いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ, 臨床問題となる所見は認められなかった。

以上のことから, 安全性について問題はないと判断した。

II. アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

試験製剤は表 8 のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造された。アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」は, アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから, エピリファイ®

錠 3 mg と生物学的同等性が確認されたアリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」を標準製剤として, 含量違いのガイドラインに従い, pH 1.2, pH 5.0, pH 6.8 および水で溶出試験 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) を実施した。溶出試験の結果, 溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

2. 試験結果

アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」の溶出試験の各製剤の平均溶出率の結果を表 9 に, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表 10 に, アリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」の溶出試験の各製剤の平均溶出率の結果を表 11 に, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表 12 にそれぞれ示した。

表 11 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) <12 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm								パドル法 100 rpm
	pH 1.2	pH 5.0		pH 6.8*	水*				pH 5.0
判定時間 (min)	15	15	30	360	15	30	60	120	15
標準製剤 (3 mg 錠) の平均溶出率 (%)	100.3	70.2	85.4	8.4	8.8	9.1	9.4	12.0	82.0
試験製剤 (12 mg 錠) の平均溶出率 (%)	98.2	64.3	80.3	8.1	12.9	15.3	15.8	16.7	76.4
溶出率の差 (%)		5.9	5.1	0.3					5.6
f2 関数の値					62.9				
溶出の同等性の判定基準	a	b		d	c				b
溶出の同等性の判定	適合	適合		適合	適合				適合

*: 標準製剤 4 錠および試験製剤 1 錠を用いて溶出試験を行った

- a: 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか, 又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある
- b: 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において, 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか, 又は f2 関数の値が 50 以上
- c: 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 の平均溶出率を示す適当な時点, 及び規定された試験時間において, 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にあるか, 又は f2 関数の値が 61 以上
- d: 規定された試験時間でのみ評価し, 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある

表 12 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (パドル法, 50 rpm または 100 rpm, 各条件 n = 12) <12 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm				パドル法 100 rpm	
	pH 1.2	pH 5.0	pH 6.8*	水*	pH 5.0	
最終判定時間 (min)	15	30	360	120	15	
試験製剤の平均溶出率 (%)	98.2	80.3	8.1	12.0	76.4	
最終判定時間の試験製剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	101.3	82.2	10.3	12.5	80.4
	最小値 (%)	88.3	75.7	7.6	11.1	74.7
溶出の同等性の判定基準	a	a	b	b	a	
溶出の同等性の判定	適合	適合	適合	適合	適合	

*: 標準製剤 4 錠および試験製剤 1 錠を用いて溶出試験を行った

- a: 試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない
- b: 試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない

溶出試験の結果, いずれの含量においても, 平均溶出率がすべての試験条件で含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。また, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率についても, 含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。よって, 試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから, アリピプラゾール錠 6 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール錠 12 mg 「タカタ」は, アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

III. 考 察

アリピプラゾール錠 3 mg 「タカタ」については, ガイドラインに従い, エビリファイ®錠 3 mg を標準製剤として, 生物学的同等性試験を実施した。なお, 被験者の安全性を考慮し, 投与量は最低含量であるアリピプラゾールとして 3 mg とした。この結果, 血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント, 休薬期間についても, ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから, 試験デザインについては妥当であったと判断した。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数

値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については、試験製剤が投与された19名中3名に4件、標準製剤が投与された20名中2名に2件の有害事象が認められた。いずれも治験薬との関連性は「関連あり」と判断したものの、試験製剤投与後の中等度の嘔気1件を除き、いずれも投与日に消失が確認され、上述の嘔気1件も投与翌日に消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。

アリピプラゾール錠6 mg「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、エビリファイ®錠3 mgと生物学的同等性が確認されたアリピプラゾール錠3 mg「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。この結果、いずれの含量においても溶出挙動は同等と判断された。

以上より、アリピプラゾール錠3 mg「タカタ」、アリピプラゾール錠6 mg「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg「タカタ」は、先発医薬品であるエビリファイ®錠3 mg、エビリファイ®錠6 mgおよびエビリファイ®錠12 mgと、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま と め

高田製薬株式会社は、エビリファイ®錠3 mg、エビリファイ®錠6 mgおよびエビリファイ®錠12 mgのジェネリック医薬品として、アリピプラゾール錠3 mg「タカタ」、アリピプラゾール錠6 mg「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、エビリファイ®錠3 mgと

アリピプラゾール錠3 mg「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判断された。また、含量違いのガイドラインに従い、アリピプラゾール錠6 mg「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg「タカタ」とアリピプラゾール錠3 mg「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、溶出挙動は同等と判断された。

以上より、アリピプラゾール錠3 mg「タカタ」、アリピプラゾール錠6 mg「タカタ」およびアリピプラゾール錠12 mg「タカタ」は、先発医薬品であるエビリファイ®錠3 mg、エビリファイ®錠6 mgおよびエビリファイ®錠12 mgと、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) エビリファイ®錠1 mg・3 mg・6 mg・12 mg, エビリファイ®OD錠3 mg・6 mg・12 mg・24 mg, エビリファイ®散1%, エビリファイ®内用液0.1%の医薬品インタビューフォーム: 大塚製薬株式会社, 2016年11月改訂(第18版)
- 2) 平成9年12月22日付医薬審第487号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審発第786号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 5) 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」
- 6) 平成12年2月14日付医薬審第64号「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について」
- 7) 平成25年7月11日付薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」