



アリピプラゾール OD 錠 3 mg 「タカタ」、 アリピプラゾール OD 錠 6 mg 「タカタ」、 アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」 および アリピプラゾール OD 錠 24 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⁾ / 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®OD 錠 3 mg, エビリファイ®OD 錠 6 mg, エビリファイ®OD 錠 12 mg およびエビリファイ®OD 錠 24 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 OD 錠 3 mg 「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 6 mg 「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」を開発した。

アリピプラゾール OD 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®OD 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。なお、本剤は口腔内崩壊錠であることから、水あり試験 (試験製剤と標準製剤を水で服用する試験)、水なし試験 (試験製剤と標準製剤を水なしで服用する試験) の両試験を実施した。

水あり試験における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 482.24 ± 106.02 および 501.70 ± 103.41 ng·hr/mL, C_{max} が 15.76 ± 3.74 および 17.39 ± 4.91 ng/mL であった。水なし試験における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 588.44 ± 120.80 および 589.45 ± 111.38 ng·hr/mL, C_{max} が 16.62 ± 4.60 および 16.58 ± 2.99 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、水あり試験の AUC_t が $\log 0.9198 \sim \log 0.9992$, C_{max} が $\log 0.8624 \sim \log 0.9804$, 水なし試験の AUC_t が $\log 0.9689 \sim \log 1.0216$, C_{max} が $\log 0.9073 \sim \log 1.0671$ であり、水あり試験および水なし試験ともに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 OD 錠 6 mg 「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール OD 錠 24 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®OD 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 OD 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 OD 錠 6 mg 「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」はアリピプラゾール OD 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 OD 錠 3 mg 「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 6 mg 「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」は、先発医薬品であるエビリファイ®OD 錠 3 mg, エビリファイ®OD 錠 6 mg, エビリファイ®OD 錠 12 mg およびエビリファイ®OD 錠 24 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。

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ヵ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®OD錠3mg、エビリファイ®OD錠6mg、エビリファイ®OD錠12mgおよびエビリファイ®OD錠24mgのジェネリック医薬品として、アリピプラゾールOD錠3mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「タカタ」を開発した。

アリピプラゾールOD錠3mg「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®OD錠3mgとの生物学的同等性を評価した。なお、本剤は口腔内崩壊錠であることから、水あり試験 (試験製剤と標準製剤を水で服用する試験)、水なし試験 (試験製剤と標準製剤を水なしで服用する試験) の両試験を実施した。アリピプラゾールOD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾール

OD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「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」^{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OD錠3mg「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OD錠3mg「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水において、エビリファイ®OD錠3mg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、水およびpH 5.0 (pH 5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液) (50 rpm および 100 rpm) において、ガイドラインに示された基準に適合せず、両製剤の溶出挙動は類似しているとは判定できなかった。

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、博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に

表1 治験薬 (3mg錠: 水あり試験, 水なし試験)

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	アリピプラゾールOD錠3mg 「タカタ」	エビリファイ®OD錠3mg
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3mgを含有する	
ロット番号	AP1T04	3H80YW1

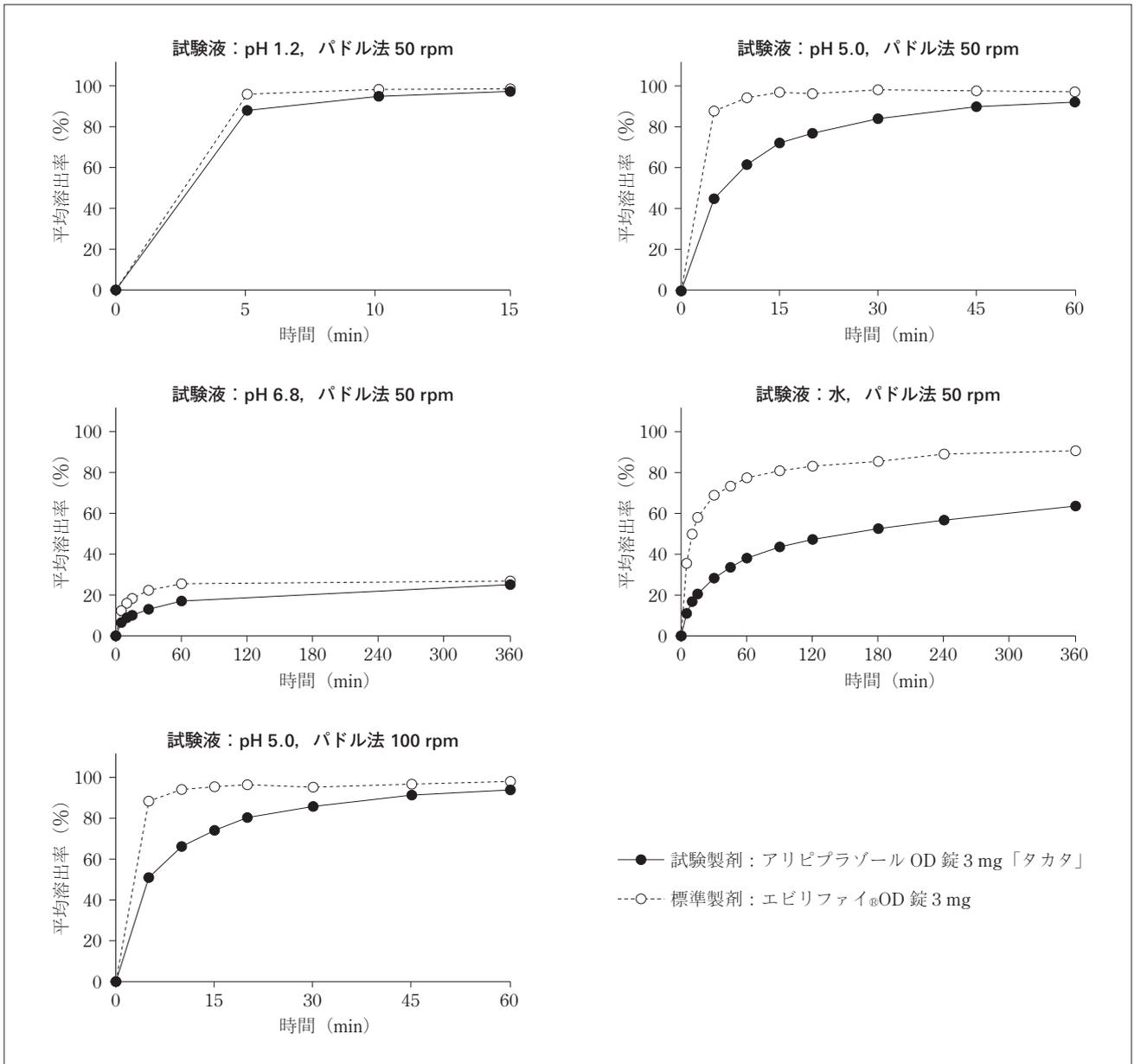


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <3 mg 錠：水あり試験，水なし試験>

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

水あり試験，水なし試験とも被験者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、休薬期間は初回投与後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)を経口投与した。水あり試験では試験製剤または標準製剤を水150mLとともに服用させ、投与後4時間までは絶食とした。水なし試験では試験製剤または標準製剤を舌の上で溶かし唾液とともに1分以内に服用させ、投与前1時間から投与後2時間までは絶水、投与後4時間まで

表2 割り付け〈3 mg錠：水あり試験，水なし試験〉

群	被験者数	第Ⅰ期	休薬期間	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

表3 治験スケジュール〈3 mg錠：水あり試験，水なし試験〉

	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	○							○
	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		○						
	19:00	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。

は絶食とした。

5) 被験者の管理

被験者は投与日の前日(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16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。

2. 水あり試験の試験結果

1) 被験者

1名が有害事象の発現により中止、2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17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20～36歳、体重は53.7～78.0 kg、BMIは18.7～24.4であった。

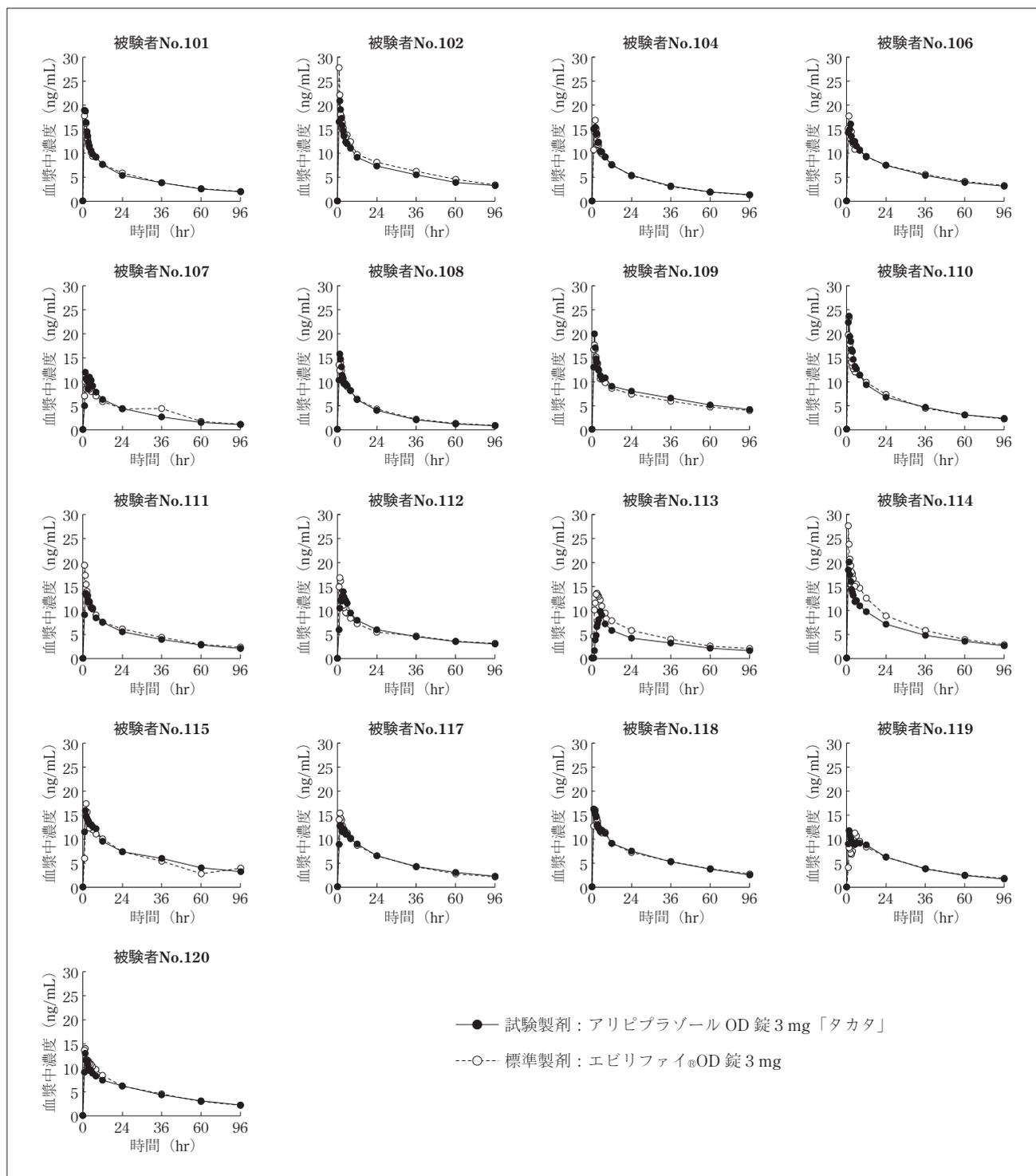


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (3 mg錠：水あり試験)

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 482.24 ± 106.02 および $501.70 \pm 103.41 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ 、 C_{max} が 15.76 ± 3.74 および $17.39 \pm 4.91 \text{ ng/mL}$ であった。

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

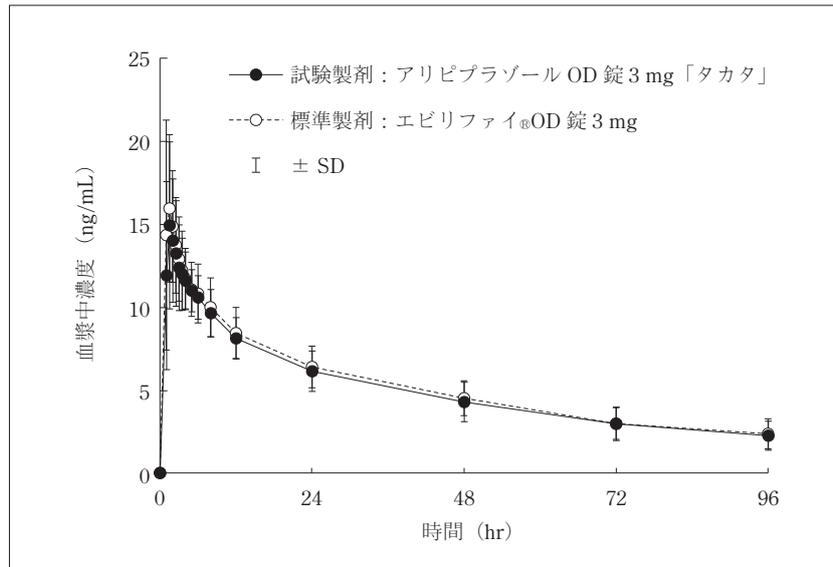


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 17)
 〈3 mg 錠 : 水あり試験〉

表4 薬物動態パラメータ 〈3 mg 錠 : 水あり試験〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	482.24 ± 106.02	501.70 ± 103.41
C _{max} (ng/mL)	15.76 ± 3.74	17.39 ± 4.91
T _{max} (hr)	1.91 ± 0.99	1.79 ± 0.95
AUC _∞ (ng・hr/mL)	655.49 ± 200.93	682.02 ± 195.95
MRT (hr)	33.863 ± 3.166	33.826 ± 2.841
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0146 ± 0.0033	0.0153 ± 0.0045
t _{1/2} (hr)	49.77 ± 11.47	49.07 ± 14.52

平均値 ± SD (n = 17)

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 : 水あり試験〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9587	log 0.9195
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9198
	上側限界値	log 0.9804

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 : 水あり試験〉

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	0.7129	0.0317*	0.9231	0.3934

* : p < 0.05

表7 有害事象 (3 mg 錠 : 水あり試験)

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	116	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
	118	嘔吐	軽度 重篤でない	なし	投与当日に消失	関連あり
	119	傾眠	軽度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
		嘔気	軽度 重篤でない	なし	投与当日に消失	関連あり
		めまい感	軽度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
標準製剤	103	急性上気道炎	軽度 重篤でない	なし	追跡調査で消失	関連なし

* : 臥位にて経過観察

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 $\log 0.9198 \sim \log 0.9992$, C_{max} が $\log 0.8624 \sim \log 0.9804$ 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。なお, 参考パラメータの分散分析の結果, AUC_{∞} において製剤間に有意差 ($p < 0.05$) が認められたものの, 試験精度が良好であり, わずかな差を有意差として認識したことに起因しており, 臨床上的影響はないと考えられた。

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18名中3名に5件, 標準製剤が投与された被験者19名中1名に1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1件, 軽度の嘔吐が2件, 軽度の傾眠が1件, 軽度のめまい感が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。標準製剤で認められた有害事象は軽度の急性上気道炎が1件であった。急性上気道炎の有害事象は休薬期間中に発現したことから, 治験薬との関連性は「関連なし」と判

断した。

なお, 臨床検査値については, 基準値から逸脱し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。

3. 水なし試験の試験結果

1) 被験者

中止・脱落した被験者はなく, 全被験者(20名)を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお, 被験者20名の年齢は20~36歳, 体重は48.7~78.1 kg, BMIは18.5~24.4であった。

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4に, 平均血漿中未変化体濃度の推移を図5に, 薬物動態パラメータを表8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 \pm SD)は, AUC_t が 588.44 ± 120.80 および 589.45 ± 111.38 ng \cdot hr/mL, C_{max} が 16.62 ± 4.60 および 16.58 ± 2.99 ng/mLであった。

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9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10にそれぞれ示した。

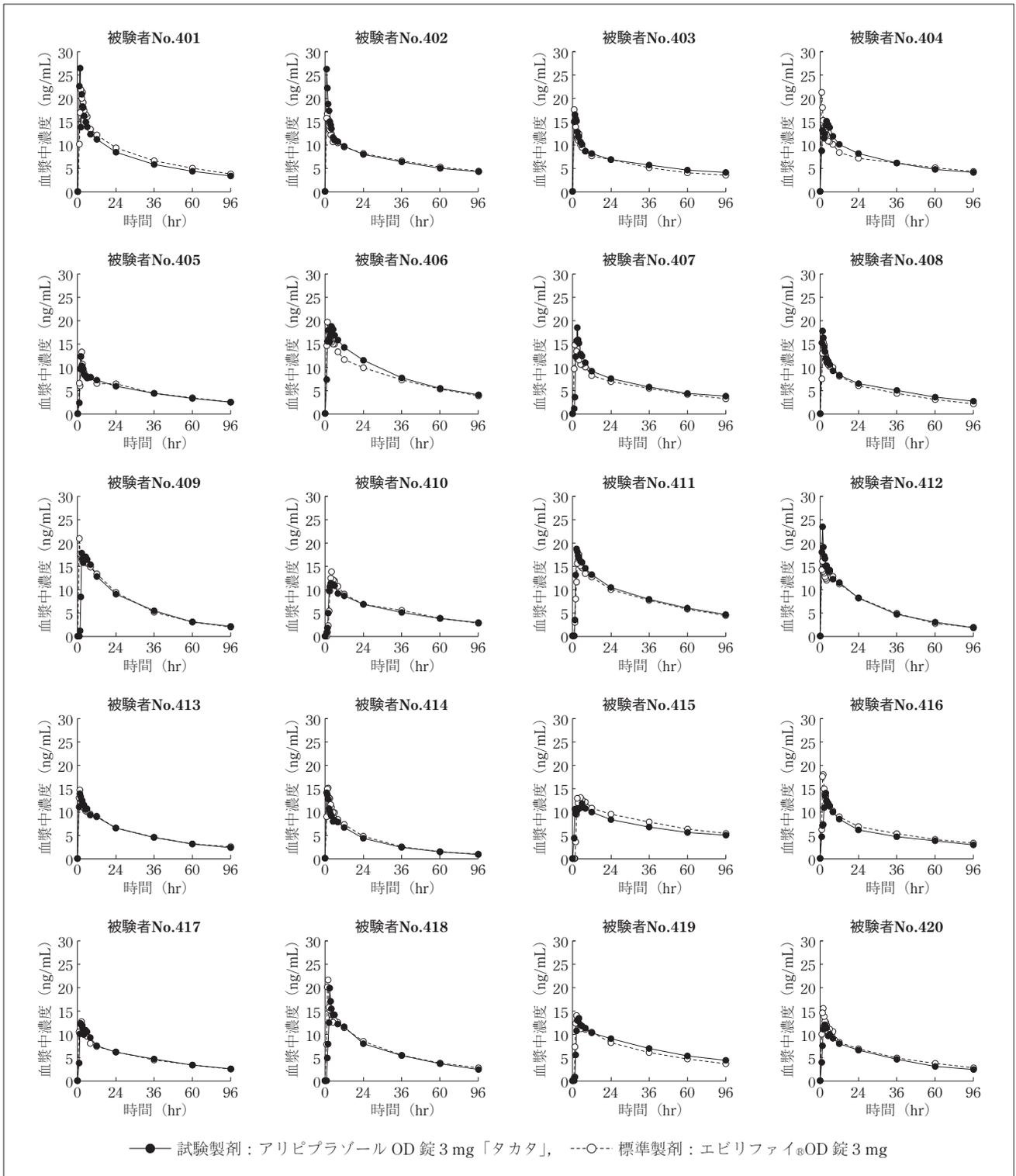


図4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (3 mg錠：水なし試験)

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 $\log 0.9689 \sim \log 1.0216$ 、 C_{max} が $\log 0.9073 \sim \log 1.0671$ 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。

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

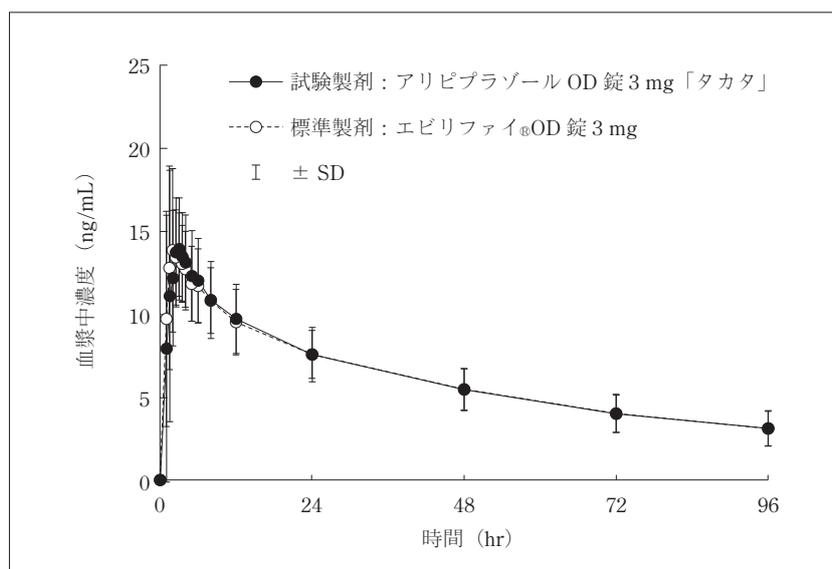


図5 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20)
 〈3 mg 錠：水なし試験〉

表8 薬物動態パラメータ 〈3 mg 錠：水なし試験〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	588.44 ± 120.80	589.45 ± 111.38
C _{max} (ng/mL)	16.62 ± 4.60	16.58 ± 2.99
T _{max} (hr)	2.63 ± 1.29	2.18 ± 1.05
AUC _∞ (ng・hr/mL)	876.69 ± 252.98	869.53 ± 245.99
MRT (hr)	36.302 ± 3.310	36.277 ± 3.469
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0128 ± 0.0041	0.0129 ± 0.0040
t _{1/2} (hr)	59.30 ± 17.69	58.20 ± 16.85

平均値 ± SD (n = 20)

表9 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：水なし試験〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9949	log 0.9839
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9689
	上側限界値	log 1.0216
		log 0.9073
		log 1.0671

表10 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：水なし試験〉

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	0.1145	0.8630	0.8634	0.6334

表 11 有害事象 <3 mg 錠：水なし試験>

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	412	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
	413	ALT 上昇	軽度 重篤でない	なし	退院時に回復	関連なし
	418	起立性低血圧	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
標準製剤	409	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
	418	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
		めまい感	中等度 重篤でない	あり*	投与翌日に消失	関連あり

*：臥位にて経過観察

表 12 試験製剤 <6 mg 錠, 12 mg 錠および 24 mg 錠>

項目	6 mg 錠	12 mg 錠	24 mg 錠
製剤名	アリピプラゾール OD 錠 6 mg 「タカタ」	アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」	アリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」
製造会社	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	1 錠中 アリピプラゾール 24 mg を含有する
ロット番号	AP2T01	AP3T01	AP4T02

標準製剤は表 1 に示したアリピプラゾール錠 OD 3 mg 「タカタ」とした。

対象とした。試験製剤が投与された被験者 20 名中 3 名に 3 件、標準製剤が投与された被験者 20 名中 3 名に 4 件の有害事象が認められた (表 11)。試験製剤で認められた有害事象は中等度の嘔気が 1 件、中等度の起立性低血圧が 1 件、軽度の ALT 上昇が 1 件であった。嘔気と起立性低血圧は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。ALT 上昇は投与 96 時間の検査の結果、回復が確認された。第Ⅱ期入院前の食事量の変化が影響していると考えられることから、治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。

標準製剤で認められた有害事象は中等度の嘔気が 2 件、中等度のめまい感が 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。

表 13 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	30	360	15	30
標準製剤 (3 mg 錠) の平均溶出率 (%)	95.6	71.0	82.6	8.2	13.9	22.7	44.1	72.8	84.3
試験製剤 (6 mg 錠) の平均溶出率 (%)	93.6	66.0	80.2	8.1	14.0	22.8	46.3	75.1	86.8
溶出率の差 (%)		5.0	2.4	0.1	0.1	0.1	2.2	2.3	2.5
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 40%及び 85%付近の適当な 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 f_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 f_2 関数の値が 61 以上

表 14 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	30	
試験製剤の平均溶出率 (%)	93.6	80.2	14.0	46.3	86.8	
最終判定時間の試験製剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	95.0	82.0	14.6	47.8	88.6
	最小値 (%)	90.4	78.5	13.4	43.5	84.9
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

4. アリピプラゾール OD 錠 3 mg 「タカタ」の 生物学的同等性試験の評価

水あり試験および水なし試験において, 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%信頼区間が生物学的同等の許容域である log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあったことから, アリピプラゾール OD 錠 3 mg 「タカタ」とエビリファイ® OD 錠 3 mg は生物学的に同等と判断された。

II. アリピプラゾール OD 錠 6 mg 「タカタ」, アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」 およびアリピプラゾール OD 錠 24 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 12 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 OD 錠 6 mg 「タカタ」, アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」は, アリピプラゾール OD 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, エビリファイ® OD 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 OD 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。

表 15 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	30	360	15	30
標準製剤 (3 mg 錠) の平均溶出率 (%)	95.6	71.0	82.6	8.7	12.7	23.7	72.8	84.3
試験製剤 (12 mg 錠) の平均溶出率 (%)	93.0	64.7	79.1	8.0	16.1	26.9	77.5	89.6
溶出率の差 (%)		6.3	3.5	0.7	3.4	3.2	4.7	5.3
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 ± 10%の範囲にある
- b: 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, 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 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 ± 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 ± 6%の範囲にある

表 16 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	360	30	
試験製剤の平均溶出率 (%)	93.0	79.1	8.0	26.9	89.6	
最終判定時間の試験製剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%) 最小値 (%)	96.7 90.2	82.6 75.6	8.4 7.8	28.2 24.2	91.8 84.9
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 ± 15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, ± 25%の範囲を超えるものがない
- b: 試験製剤の平均溶出率 ± 9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, ± 15%の範囲を超えるものがない

2. 試験結果

アリピプラゾール OD 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 13 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 14 に, アリピプラゾール OD 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 15 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 16 に, アリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」の溶出試験の各製剤の平均溶出率の結果を表 17 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 18 にそれぞれ示した。

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 OD 錠 6 mg 「タカタ」, アリピプラゾール OD 錠 12 mg 「タカタ」およびアリピプラゾール OD 錠 24 mg 「タカタ」は, アリピプラゾール OD 錠 3 mg 「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

表 17 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) <24 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	360	15	30
標準製剤 (3 mg 錠) の平均溶出率 (%)	95.6	71.0	82.6	4.7	6.0	9.9	72.8	84.3
試験製剤 (24 mg 錠) の平均溶出率 (%)	94.5	61.9	76.5	4.6	8.0	12.4	71.6	83.4
溶出率の差 (%)		9.1	6.1	0.1	2.0	2.5	1.2	0.9
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 8 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 40%及び 85%付近の適当な 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 f_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 f_2 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 18 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) <24 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	30	
試験製剤の平均溶出率 (%)	94.5	76.5	4.6	12.4	83.4	
最終判定時間の試験製剤 の個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	99.4	77.8	4.8	12.9	84.6
	最小値 (%)	89.8	74.1	4.4	11.8	82.2
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 8 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

Ⅲ. 考 察

アリピプラゾール OD 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® OD 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, 本剤は口腔内崩壊錠であることから, 水あり試験, 水なし試験の両試験を実施した。また, 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, いずれの試験においても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, 水あり試験, 水なし試験ともに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, 水あり試験で試験製剤が投与された 18 名中 3 名に 5 件, 標準製剤が投与された 19 名中 1 名に 1 件の有害事象が認められ, 水なし試験で試験製剤が投与された 20 名中 3 名に 3 件, 標準製剤が投与された 20 名中 3 名に 4 件の有害事

象が認められた。水あり試験の標準製剤投与時に認められた急性上気道炎および水なし試験の試験製剤投与時に認められたALT上昇は治験薬との関連性は「関連なし」と判断した。その他の有害事象は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、投与当日または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OD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「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®OD錠3mgと生物学的同等性が確認されたアリピプラゾールOD錠3mg「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OD錠3mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「タカタ」は、先発医薬品であるエビリファイ®OD錠3mg、エビリファイ®OD錠6mg、エビリファイ®OD錠12mgおよびエビリファイ®OD錠24mg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®OD錠3mg、エビリファイ®OD錠6mg、エビリファイ®OD錠12mgおよびエビリファイ®OD錠24mgのジェネリック医薬品として、アリピプラゾールOD錠3mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、エビリファイ®OD錠3mgとアリピプラゾールOD錠3mg「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OD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「タカタ」とアリピプラゾールOD錠3mg「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OD錠3mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠6mg「タカタ」、アリピプラゾールOD錠12mg「タカタ」およびアリピプラゾールOD錠24mg「タカタ」は、先発医薬品であるエビリファイ®OD錠3mg、エビリファイ®OD錠6mg、エビリファイ®OD錠12mgおよびエビリファイ®OD錠24mg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1mg・3mg・6mg・12mg、エビリファイ®OD錠3mg・6mg・12mg・24mg、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日付薬食審査第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日付薬食審査第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」