



アリピプラゾール細粒 1% 「タカタ」 および アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「タカタ」、 アリピプラゾール内用液 6 mg 分包 「タカタ」、 アリピプラゾール内用液 12 mg 分包 「タカタ」 の 生物学的同等性試験

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

● 要旨

高田製薬株式会社は、エビリファイ[®]散 1% (大塚製薬株式会社製) のジェネリック医薬品として、アリピプラゾール細粒 1% 「タカタ」を、エビリファイ[®]内用液 0.1% (大塚製薬株式会社製) のジェネリック医薬品として、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「タカタ」、アリピプラゾール内用液 6 mg 分包 「タカタ」およびアリピプラゾール内用液 12 mg 分包 「タカタ」を開発した。なお、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「タカタ」、アリピプラゾール内用液 6 mg 分包 「タカタ」およびアリピプラゾール内用液 12 mg 分包 「タカタ」については、容れ目違いの内用液剤である。

アリピプラゾール細粒 1% 「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[®]散 1% 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 502.59 ± 104.45 および 493.20 ± 115.13 ng·hr/mL、 C_{max} が 15.97 ± 2.37 および 16.85 ± 2.45 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 $\log 0.9931 \sim \log 1.0534$ 、 C_{max} が $\log 0.8806 \sim \log 1.0191$ であり、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。

アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「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[®]内用液 0.1% 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 494.29 ± 162.53 および 483.71 ± 154.04 ng·hr/mL、 C_{max} が 14.15 ± 2.36 および 14.09 ± 2.73 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 $\log 0.9928 \sim \log 1.0499$ 、 C_{max} が $\log 0.9326 \sim \log 1.0927$ であり、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。

以上のとおり、アリピプラゾール細粒 1% 「タカタ」は先発医薬品であるエビリファイ[®]散 1% と、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「タカタ」、アリピプラゾール内用液 6 mg 分包 「タカタ」およびアリピプラゾール内用液 12 mg 分包 「タカタ」は先発医薬品であるエビリファイ[®]内用液 0.1% と、臨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[®]散1%のジェネリック医薬品としてアリピプラゾール細粒1%「タカタ」を、エビリファイ[®]内用液0.1%のジェネリック医薬品としてアリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」、アリピプラゾール内用液6mg分包「タカタ」およびアリピプラゾール内用液12mg分包「タカタ」を開発した。

「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、アリピプラゾール細粒1%「タカタ」についてはエビリファイ[®]散1%と、アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」についてはエビリファイ[®]内用液0.1%との生物学的同等性を評価した。なお、アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」、アリピプラゾール内用液6mg分包「タカタ」およびアリピプラゾール内用液12mg分包「タカタ」は、容れ目違いの内用液剤である。

I. 試験方法

1. 製 剤

アリピプラゾール細粒1%「タカタ」の生物学的同等性試験で用いた治験薬は表1のとおりであり、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[®]散1%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。

アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」の生物学的同等性試験で用いた治験薬は表2のとおりであり、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、本剤は有効成分が完全に溶解した状態で投与される製剤であることから、エビリファイ[®]内用液0.1%の3ロットについて定量試験を行い、中間の含量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を、pH 1.2 (溶出試験第1液), pH 3.0 (pH 3.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液), pH 4.0 (pH 4.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液), 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)および水に添加した際にも完全に溶解していたことから、両製剤はす

表1 治験薬〈細粒〉

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」	エビリファイ [®] 散1%
製 造 会 社	高田製薬株式会社	大塚製薬株式会社
表 示 量	1g中アリピプラゾール10mgを含有する	
ロット番号	AP0F04	4B94YG2

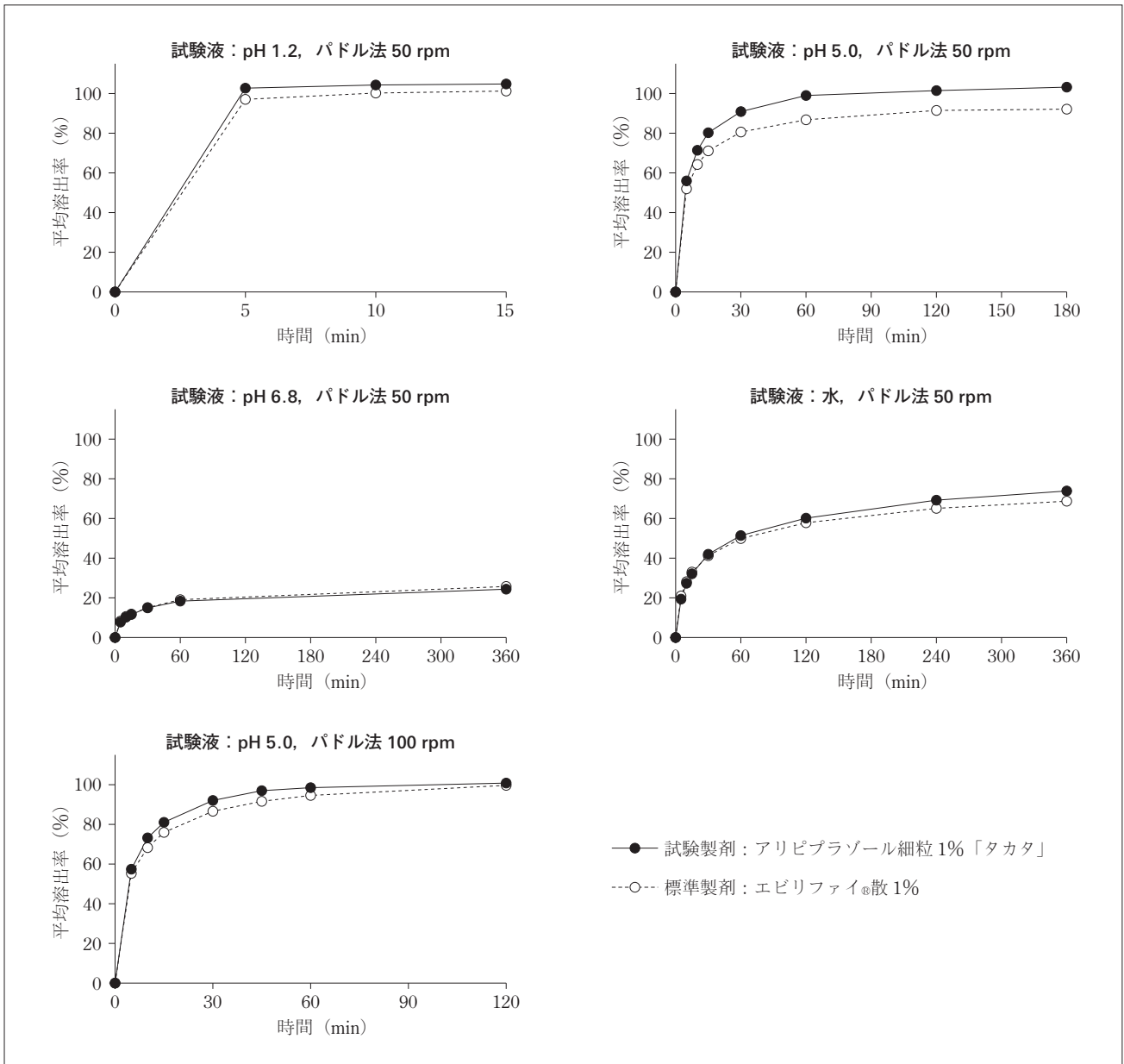


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <細粒>

表2 治験薬 <内用液>

項目	試験製剤	標準製剤
製剤名	アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「タカタ」	エビリファイ®内用液 0.1%
製造会社	高田製薬株式会社	大塚製薬株式会社
表示量	1 mL 中アリピプラゾール 1 mg を含有する	
ロット番号	AP1S03	4A85YL1

表3 割り付け〈細粒および内用液〉

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4 治験スケジュール〈細粒および内用液〉

	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		○						
	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。

すべての試験液で15分以内に85%以上溶出した医薬品とみなすことができ、いずれの試験条件においても両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

いずれの試験も被験者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3)。

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、細粒剤は試験製剤または標準製剤0.3g(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。内用液剤は試験製剤または標準製剤3mL(アリピプラゾール3mg:先発医薬品の1投与単位)を服用した後に水150mLを飲用した。なお、いずれの試験も投与後4時間までは絶食とした。

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4)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5mL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0.5~50ng/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」⁶⁾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

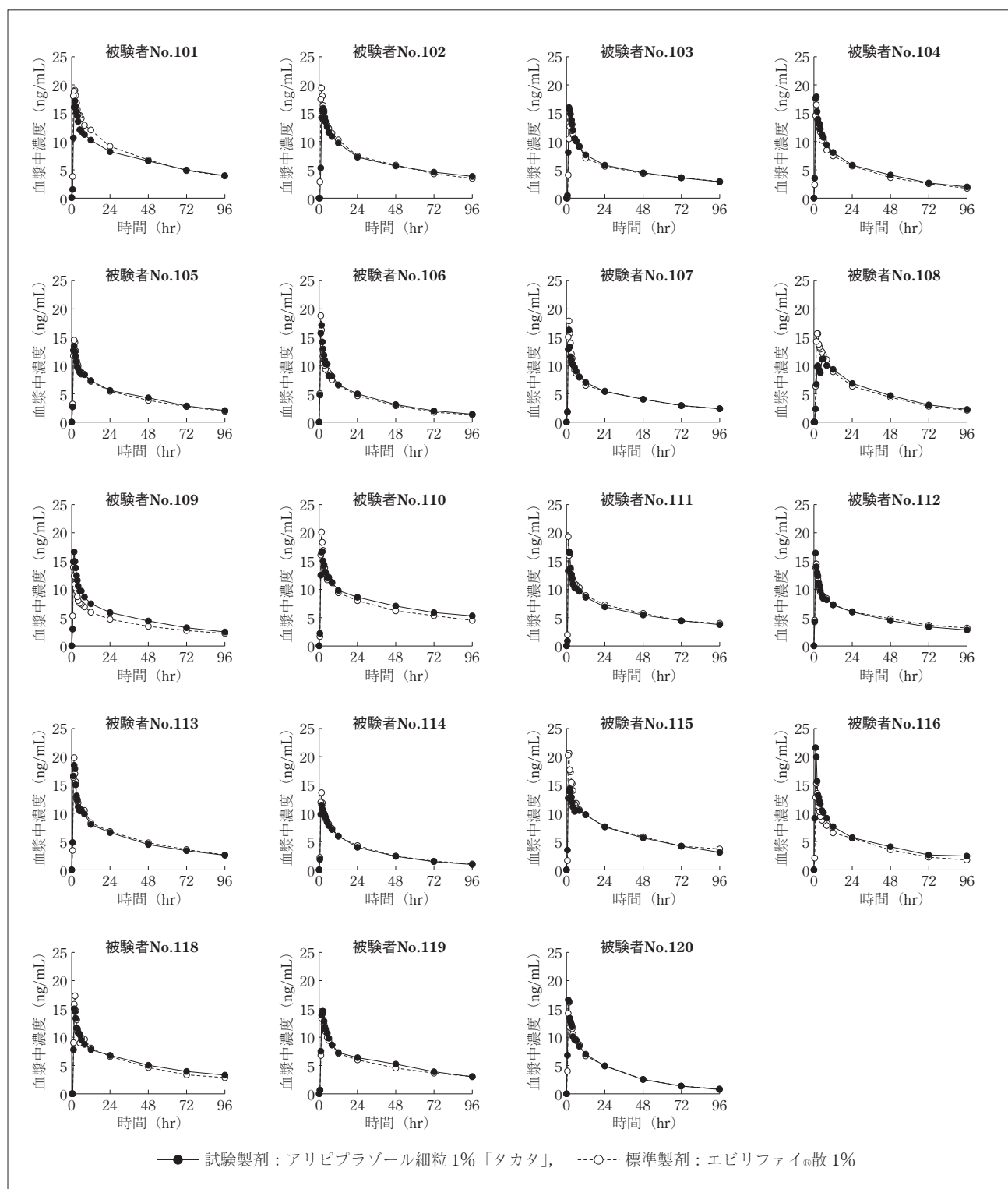


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈細粒〉

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

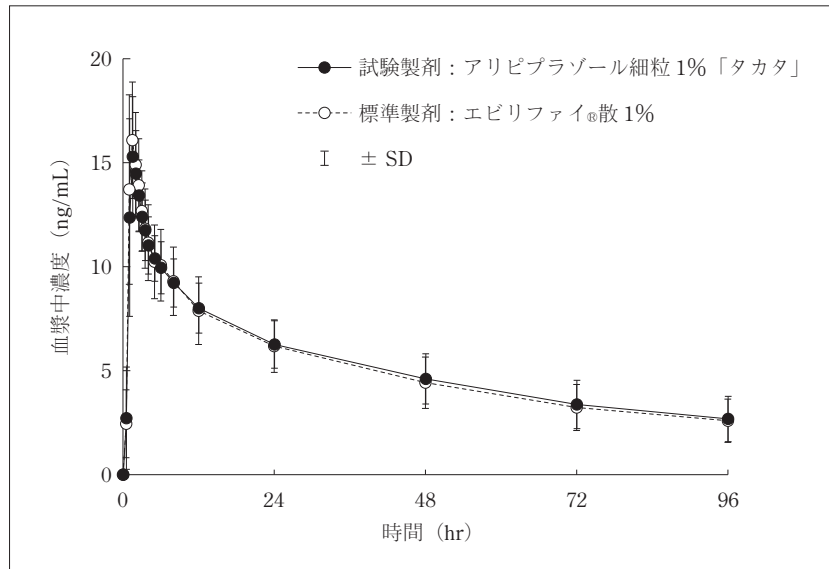


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 19) <細粒>

表5 薬物動態パラメータ <細粒>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	502.59 ± 104.45	493.20 ± 115.13
C _{max} (ng/mL)	15.97 ± 2.37	16.85 ± 2.45
T _{max} (hr)	1.82 ± 1.08	1.58 ± 0.38
AUC _∞ (ng・hr/mL)	757.42 ± 276.11	739.66 ± 261.88
MRT (hr)	35.545 ± 3.498	35.109 ± 3.246
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0129 ± 0.0044	0.0129 ± 0.0045
t _{1/2} (hr)	59.24 ± 19.03	59.77 ± 19.57

平均値 ± SD (n = 19)

(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。

II. アリピプラゾール細粒 1% 「タカタ」の試験結果

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 21 ~ 38 歳, 体重は 50.0 ~ 69.0 kg, BMI は 18.9 ~ 24.9 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

表6 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
〈細粒〉

パラメータ		AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差		log 1.0228	log 0.9473
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9931	log 0.8806
	上側限界値	log 1.0534	log 1.0191

表7 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈細粒〉

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	0.3544	0.3341	0.1020	0.8512

表8 有害事象 〈細粒〉

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
標準製剤	115	嘔気	軽度 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

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5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502.59±104.45および493.20±115.13 ng・hr/mL、C_{max}が15.97±2.37および16.85±2.45 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6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7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 0.9931～log 1.0534、C_{max}がlog 0.8806～log 1.0191と、いずれも生物学的同等の許容域であるlog 0.80～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。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8)。標準製剤で認められた有害事象は軽度の嘔気が1件であった。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。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、臨床上前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。

Ⅲ. アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」の試験結果

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

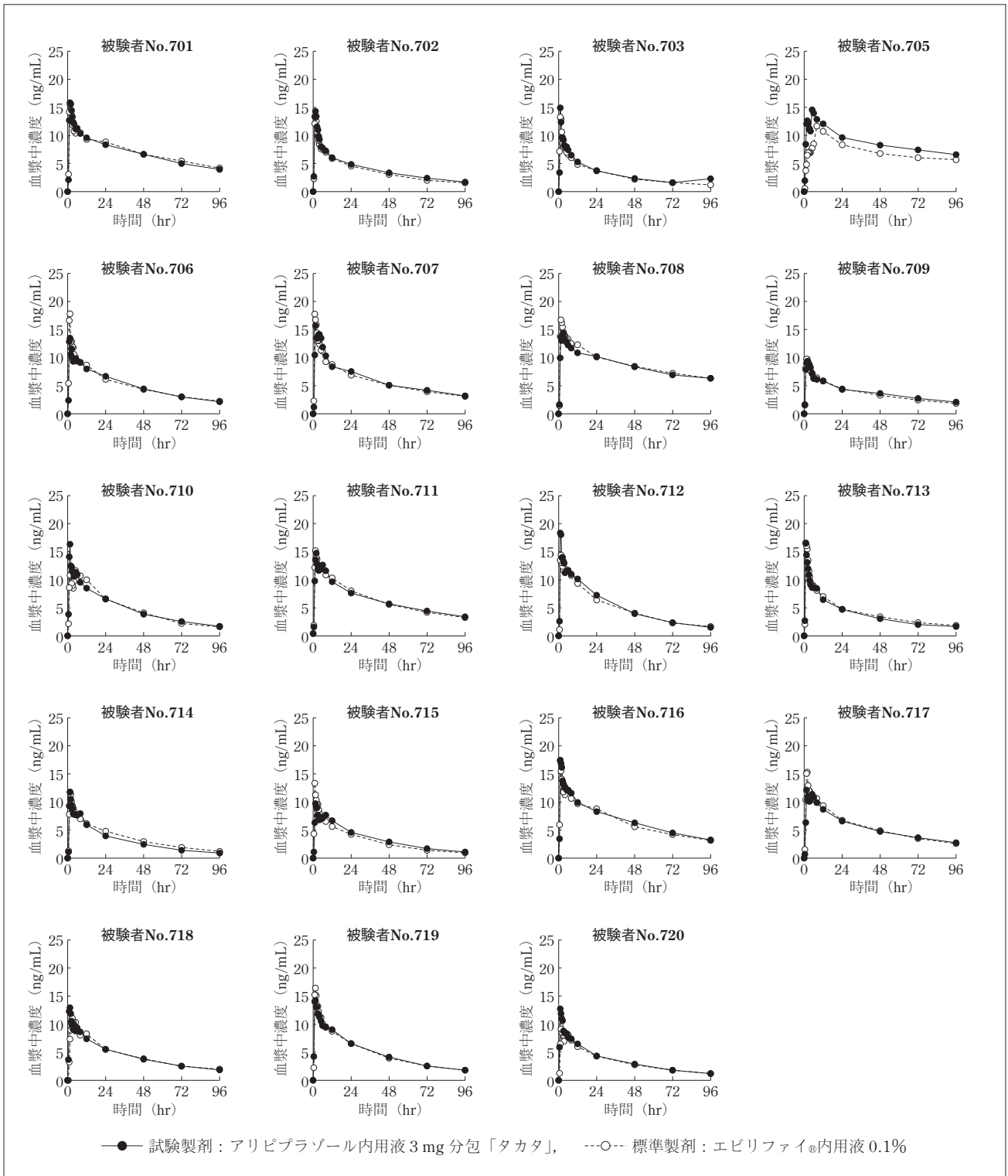


図4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈内用液〉

験者 20 名の年齢は 20 ～ 38 歳，体重は 51.3 ～ 80.0 kg，BMI は 19.1 ～ 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9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_0 が 494.29 ± 162.53 および 483.71 ± 154.04 ng・hr/mL， C_{max} が

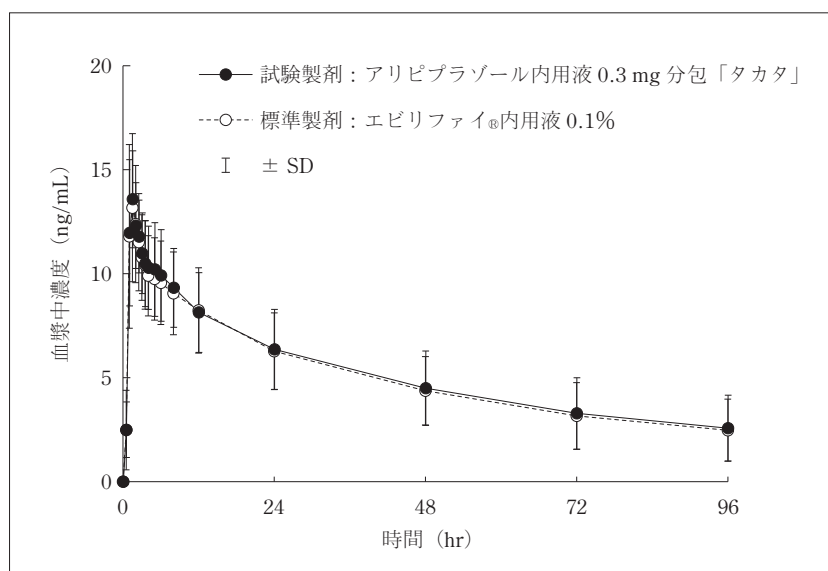


図5 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 19)
〈内用液〉

表9 薬物動態パラメータ 〈内用液〉

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	494.29 ± 162.53	483.71 ± 154.04
C _{max} (ng/mL)	14.15 ± 2.36	14.09 ± 2.73
T _{max} (hr)	1.68 ± 0.93	2.00 ± 1.72
AUC _∞ (ng・hr/mL)	756.11 ± 480.71	757.80 ± 506.92
MRT (hr)	35.054 ± 3.699	34.815 ± 3.606
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0143 ± 0.0045	0.0141 ± 0.0048
t _{1/2} (hr)	55.76 ± 27.33	59.26 ± 36.77

平均値 ± SD (n = 19)

表10 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
〈内用液〉

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 1.0210	log 1.0094
平均値の差の90%信頼区間	下側限界値	log 0.9928
	上側限界値	log 1.0499

表11 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 〈内用液〉

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	0.2664	0.5538	0.4140	0.3358

表 12 有害事象〈内用液〉

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	712	嘔気	軽度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
	719	嘔気	中等度 重篤でない	あり*	投与当日に消失	関連あり
		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	702	嘔気	軽度 重篤でない	なし	投与当日に消失	関連あり
	712	嘔気	軽度 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

14.15 ± 2.36 および 14.09 ± 2.73 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 10 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 11 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 $\log 0.9928 \sim \log 1.0499$ 、 C_{max} が $\log 0.9326 \sim \log 1.0927$ 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 2 名に 3 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 12)。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。

IV. 服用感の評価

1. アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」とエビリファイ®散 1%の評価

1) 対象および方法

試験製剤および標準製剤が投与された被験者を対象として、服用感アンケートを実施した。アンケートの調査項目は表 13 の 4 項目とし、4 段階もしくは 10 段階の評価を行った。

2) アンケート結果

「甘さ」「苦さ」「粉っぽさ」の服用感アンケートの集計結果を図 6 に、「飲みやすさ」に関するアンケートの集計結果を図 7 に示す。

「甘さ」においては、両製剤ともに少し甘いと感じる被験者が多かった。「苦さ」は両製剤ともに感じないとの評価が多く、「粉っぽさ」は全く気にならないもしくは少し気になるが問題なく飲めると感じる被験者が同程度であった。「飲みやすさ」の平均値は試験製剤が 8.2 点、標準製剤が 7.7 点であ

表 13 調査項目〈細粒〉

調査項目	回答方式
甘さ	感じない, 少し甘い, 甘い, 非常に甘い
苦さ	感じない, 少し苦い, 苦い, 非常に苦い
粉っぽさ	全く気にならない, (粉っぽさが少し) 気になるが問題なく飲める, (粉っぽさが気になり) やや飲みにくい, (粉っぽくて) 非常に飲みにくい
飲みやすさ	飲みにくい~飲みやすい (1~10点)

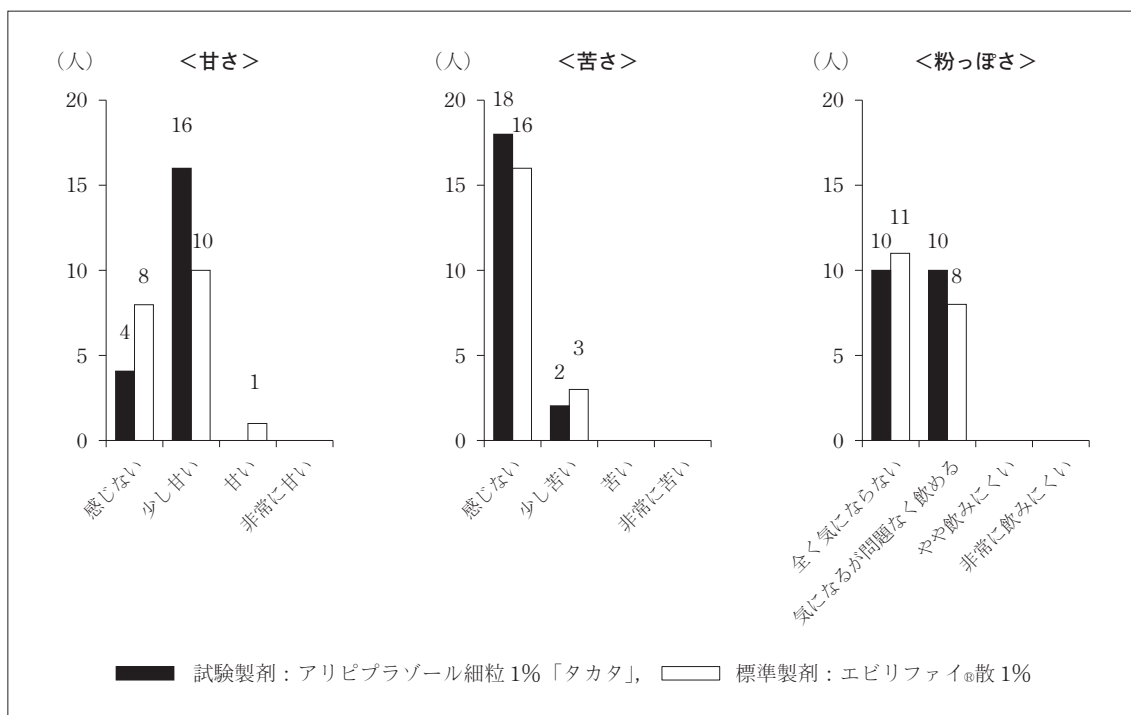


図 6 「甘さ」「苦さ」「粉っぽさ」の服用感アンケートの集計結果〈細粒〉

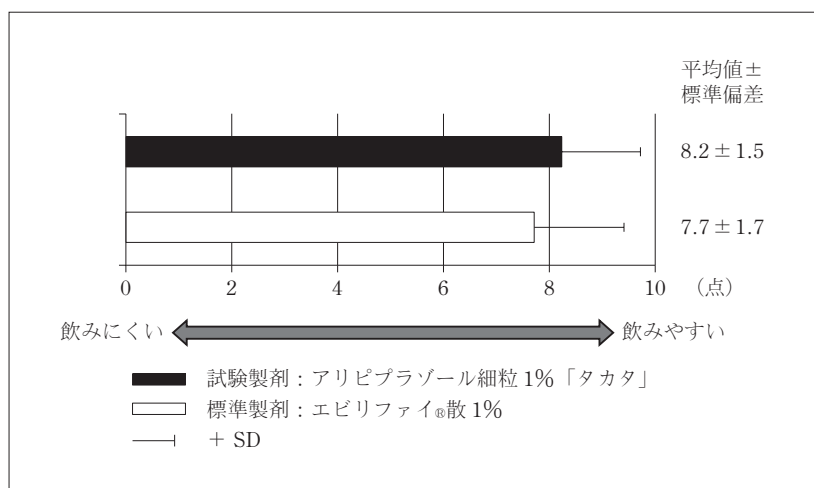


図 7 「飲みやすさ」に関するアンケートの集計結果〈細粒〉

表 14 調査項目〈内用液〉

調査項目	回答方式
苦さ	感じない, 少し苦い, 苦い, 非常に苦い
渋さ	感じない, 少し渋い, 渋い, 非常に渋い
清涼感	感じない, 少し清涼感がある, 清涼感がある, かなり清涼感が強い
口に含んだ時の味	悪い〜良い (1〜10点)
飲み込んだ後の味	悪い〜良い (1〜10点)
飲みやすさ	飲みにくい〜飲みやすい (1〜10点)

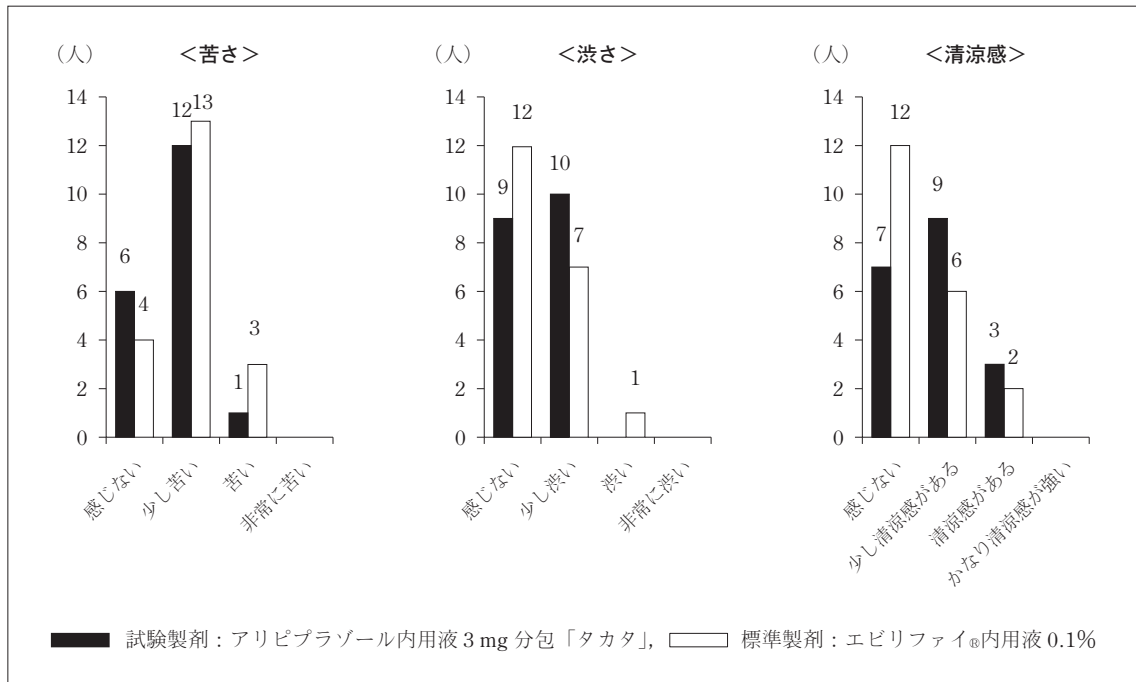


図 8 「苦さ」「渋さ」「清涼感」の服用感アンケートの集計結果〈内用液〉

り、両製剤ともに概ね飲みやすい製剤との評価であった。

2. アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「タカタ」とエビリファイ®内用液 0.1%の評価

1) 対象および方法

試験製剤および標準製剤が投与された被験者を対象として、服用感アンケートを実施した。アンケートの調査項目は表 14 の 6 項目とし、4 段階もしくは 10 段階の評価を行った。

2) アンケート結果

「苦さ」「渋さ」「清涼感」の服用感アンケートの集計結果を図 8 に、「口に含んだ時の味」「飲み込んだ後の味」「飲みやすさ」に関するアンケートの集計結果を図 9 に示す。

「苦さ」においては、両製剤ともに少し苦いと感

じる被験者が多かった。「渋さ」および「清涼感」は、両製剤ともに感じないもしくは少し感じる被験者が同程度であった。「口に含んだ時の味」「飲み込んだ後の味」「飲みやすさ」の平均値は総じて 6.0 ~ 7.6 点と両製剤とも概ね飲みやすい製剤との評価であった。

V. 考 察

ガイドラインに従い、アリピプラゾール細粒 1% 「タカタ」についてはエビリファイ®散 1% を標準製剤として、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「タカタ」についてはエビリファイ®内用液 0.1% 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、投与量はアリピプラゾールとして 3 mg とした。この結果、両試験とも

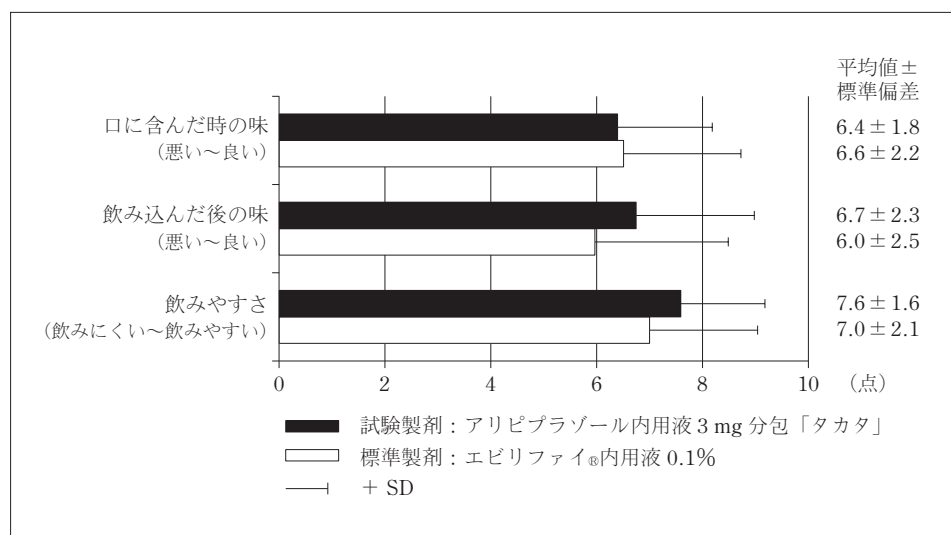


図9 「口に含んだ時の味」「飲み込んだ後の味」「飲みやすさ」に関するアンケートの集計結果〈内用液〉

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、いずれの試験において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、アリピプラゾール細粒1%「タカタ」の試験において、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、アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」の試験において、試験製剤が投与された被験者19名中2名に3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。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。

以上より、アリピプラゾール細粒1%「タカタ」は先発医薬品であるエビリファイ®散1%と、アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」、アリピプラゾール内用液6mg分包「タカタ」およびアリピプラゾール内用液12mg分包「タカタ」は先発医薬品であるエビリファイ®内用液0.1%と、臨床

上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

今回の生物学的同等性試験に際して実施した服用感アンケートの結果において、アリピプラゾール細粒1%「タカタ」とエビリファイ®散1%、アリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」とエビリファイ®内用液0.1%の服用感が類似している傾向が認められ、両製剤とも概ね飲みやすい製剤であるとの評価であった。

ま と め

高田製薬株式会社は、エビリファイ®散1%のジェネリック医薬品としてアリピプラゾール細粒1%「タカタ」を、エビリファイ®内用液0.1%のジェネリック医薬品としてアリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」、アリピプラゾール内用液6mg分包「タカタ」およびアリピプラゾール内用液12mg分包「タカタ」を開発した。

エビリファイ®散1%とアリピプラゾール細粒1%「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、エビリファイ®内用液0.1%とアリピプラゾール内用液3mg分包「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。なお、アリピプラゾール内用液6mg分包「タカタ」およびアリピプラゾール内用液12mg分包「タカタ」はアリピプラゾール内用液3mg分包「タカタ」と容れ目違いの製剤であることから、これらの製剤に

についても、エビリファイ®内用液0.1%と生物学的に同等と判断された。

以上より、アリピプラゾール細粒1%「タカタ」は先発医薬品であるエビリファイ®散1%と、アリピプラゾール内用液3 mg 分包「タカタ」、アリピプラゾール内用液6 mg 分包「タカタ」およびアリピプラゾール内用液12 mg 分包「タカタ」は先発医薬品であるエビリファイ®内用液0.1%と、臨床上の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」