



アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」 および アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

田中孝典¹⁾* / 平栗貢一²⁾ / 上野真義²⁾ / 大西明弘³⁾**

● 要旨

新規ジェネリック医薬品のアリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「サワイ」と、先発医薬品であるエビリファイ[®]錠 3 mg、エビリファイ[®]内用液 0.1% との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に絶食下单回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

アリピプラゾールの血漿中濃度を測定し、各有効成分の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を指標として、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果、3 mg 錠投与試験、内用液投与試験ともに、被験薬と対照薬の AUC_t と C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。したがって、アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」とエビリファイ[®]錠 3 mg、ならびにアリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「サワイ」とエビリファイ[®]内用液 0.1% は生物学的に同等であると判定された。なお、本試験において被験者 3 例に 5 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の結果から、アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」とエビリファイ[®]錠 3 mg、ならびにアリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「サワイ」とエビリファイ[®]内用液 0.1% は治療学的に同等であることが確認された。

キーワード : アリピプラゾール, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

はじめに

アリピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニストである。脳内でドパミンが大量に放出されているときは抑制的に、少量放出時には促進的に作用し、ドパミン神経系を安定させる。また、5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用および 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用を併せもつ。わが国では、アリピプラゾール製剤としてエビリファイ[®]錠 3 mg

およびエビリファイ[®]内用液 0.1% (大塚製薬株式会社) 等が上市されている。

アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」は、1 錠中にアリピプラゾール 3 mg を含有する製剤であり、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包 「サワイ」は、1 包 (3 mL) 中にアリピプラゾール 3 mg を含有する製剤である。両製剤は、先発医薬品であるエビリファイ[®]錠 3 mg、エビリファイ[®]内用液 0.1% と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック

1) 医療法人相生会 にしくまもと病院

2) 沢井製薬株式会社 開発部

3) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科/慈恵第三病院 中央検査部

*: 治験責任医師 **: 医学専門家

責任著者連絡先: 沢井製薬株式会社 開発部 上野真義 (〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治験薬

試験	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
3 mg 錠 投与試験	アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」	沢井製薬株式会社	素錠	1 錠中, アリピプラゾール 3 mg を含有
	エビリファイ [®] 錠 3 mg	大塚製薬株式会社		
内用液 投与試験	アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」	沢井製薬株式会社	経口液剤	1 包 (3 mL) 中, アリピプラゾール 3 mg を含有
	エビリファイ [®] 内用液 0.1%	大塚製薬株式会社		1 mL 中, アリピプラゾール 1 mg を含有

表2 治験デザイン

試験	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
3 mg 錠 投与試験	10	エビリファイ [®] 錠 3 mg	21 日間	アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」
	10	アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」		エビリファイ [®] 錠 3 mg
内用液 投与試験	10	エビリファイ [®] 内用液 0.1%	21 日間	アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」
	10	アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」		エビリファイ [®] 内用液 0.1%

ク医薬品として沢井製薬株式会社で開発された。

今回, アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」とエビリファイ[®]錠 3 mg, ならびにアリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」とエビリファイ[®]内用液 0.1%の治療学的同等性を検証するために, 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性試験を実施した。

I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り, 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して, 3 mg 錠投与試験は2015年5月から同年6月の間に, 内用液投与試験は2015年9月から同年10月の間に, 医療法人相生会にしくまもと病院にて実施された。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

3 mg 錠投与試験では25歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を, 内用液投与試験では25歳以上45歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い, 薬物に対するアレルギーや, 薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から, 治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお, これらの被験者には, あらかじめ治験の目的, 試験方法, 予想される

危険性等を十分に説明し, 文書による同意を得た。

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし, 被験者を2群に無作為に割り付けた。休薬期間は21日間とした(表2)。

治験薬投与日の朝の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し, 10時間以上の絶食下で, 3 mg 錠投与試験では両製剤1錠を水150 mLとともに服用させた。内用液投与試験では, 両製剤1包(3 mL)を水100 mLで希釈して経口投与し, その後残った薬剤を水50 mLで共洗いしただちに服用させた。両試験において, 治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶食とし, 投与後4時間は絶食とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は, 治験薬以外の薬剤の使用を禁止し, 飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。入院期間中の食事は, 各期同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表に従い, 各観察検査を実施した(表3, 表4)。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお, 治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については, 随時, 治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

3 mg 錠投与試験では, 治験薬投与前, 投与後1,

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得											
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院1日目)	16:00	入 院									
	19:00	—									○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○	
	9:00	0	○								
	9:20	0.33		○ ^{*2}							
	9:40	0.67		○ ^{*2}							
	10:00	1		○							
	11:00	2		○		○ ^{*2}		○ ^{*2}	○ ^{*2}		
	12:00	3		○		○ ^{*1}		○ ^{*1}	○ ^{*1}		
	13:00	4		○							○
	14:00	5		○ ^{*1}							
	15:00	6		○							
	17:00	8		○							
	19:00	10									○
	21:00	12		○							
	入院3日目	9:00	24		○		○		○		
13:00		—									○
19:00		—									○
入院4日目	9:00	48		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
入院5日目	9:00	72		○		○		○			○
	13:00	—									○
	19:00	—									○
退院日 (入院6日目)	9:00	96		○		○		○	○		
	—					退 院					
来院日 (投与7日後)	—					来 院					
	9:00	168		○		○		○	○	○	

^{*1}: 3 mg 錠投与試験のみ^{*2}: 内用液投与試験のみ

事前検診後のスケジュールは各期共通とした。

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見*	身長, 体重, BMI
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, γ -GT, CK, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血
免疫学的検査*	HBs 抗原, 梅毒 TP 抗体, RPR 法, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
尿中薬物検査*	フェンシクリジン類, ベンゾジアゼピン類, コカイン系麻薬, 覚せい剤, 大麻, モル ヒネ系麻薬, パルビツール酸類, 三環系抗うつ剤

* : 事前検診のみで実施した

2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 および 168 時間 (合計 14 時点) の血漿中アリピプラゾール濃度を LC/MS 法で測定した。

内用液投与試験では, 投与後 0.33, 0.67, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 および 168 時間 (合計 15 時点) の血漿中アリピプラゾール濃度を LC/MS 法で測定した。

7. 統計解析

最終採血時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_∞) と最高血漿中濃度 (C_{max}) を生物学的同等性評価のパラメータとし, 対数値の平均値の差の 90%信頼区間を算出した。また, 参考パラメータとして AUC_∞, MRT, kel および t_{max} について分散分析を行い, 両製剤の分散比を有意水準 5% で検定した。統計解析には BESTS [株式会社 CAC エクシケア (現・株式会社 CAC クロア)] を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い, 両製剤の AUC_∞ および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間がそれぞれ log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内にあるとき, 両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や, 生理学的検査, 臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし, 程度および治験薬との関連性 (明らかに関連あり, おそらく関連あり, 関連あるかもしれない, 関連なし) を判定することとした。なお, 有害事象のうち, 治験薬との関連が否定されないものを副作用とした。

II. 結 果

1. アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」

1) 対象被験者

被験者 19 例を薬物動態の評価対象とし, 有害事象により中止した 1 例を含む 20 例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は 25 歳から 39 歳 (平均 29.5 歳), 体重は 53.1 kg から 74.7 kg (平均 63.0 kg), BMI は 18.6 から 24.9 (平均 21.7) であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図 1, 各被験者の血漿中濃度推移を図 2, 薬物動態パラメータの分散分析結果を表 5-1 に示した。血漿中アリピプラゾール濃度は製剤間で類似した推移を示したが, AUC_∞ で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータでは製剤間に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中アリピプラゾール濃度より求めた AUC_∞ および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は, log(1.02) ~ log(1.08) および log(0.95) ~ log(1.10) であり, いずれも log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。したがって, アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」とエビリファイ®錠 3 mg は生物学的に同等であると判定された (表 6)。

4) 安全性

本治験において, 被験者 1 例に 3 件の有害事象が認められたが, いずれも軽度で回復または軽快が確認されており, 被験者の安全性に問題はないことが確認された (表 7)。

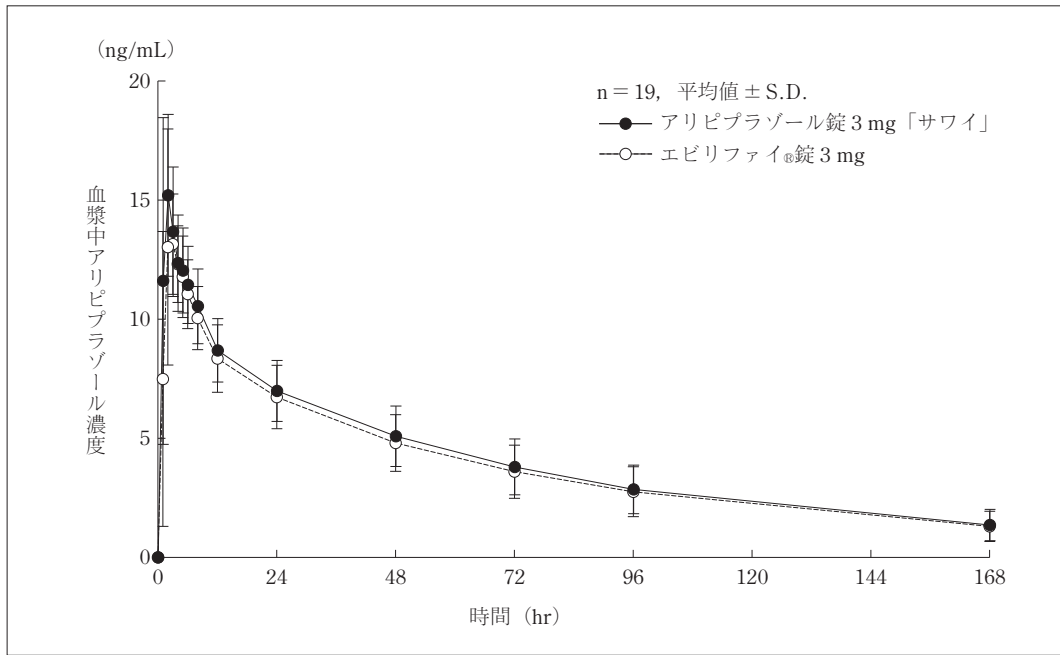


図1 血漿中アリピプラゾール濃度

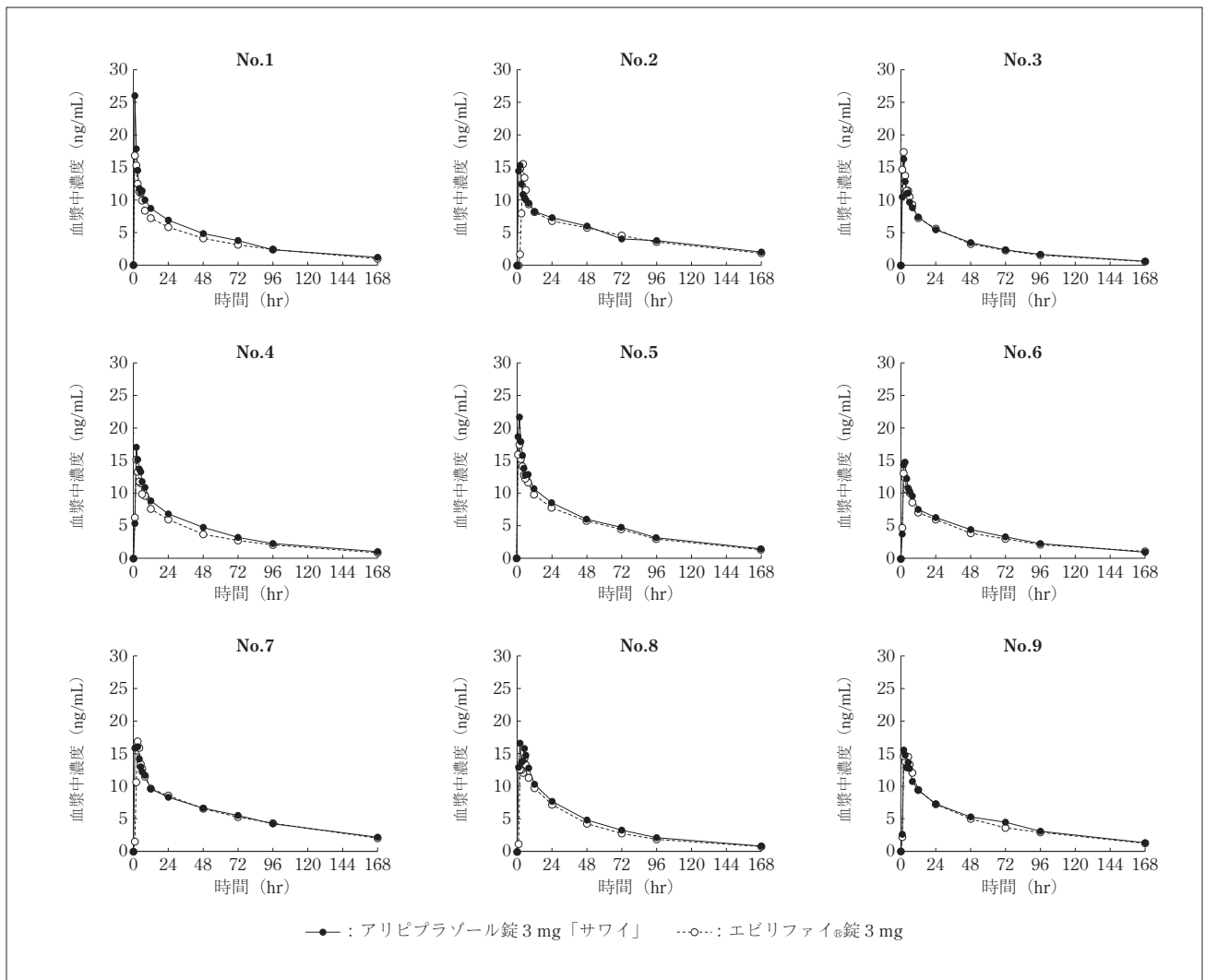


図2 各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度 (1)

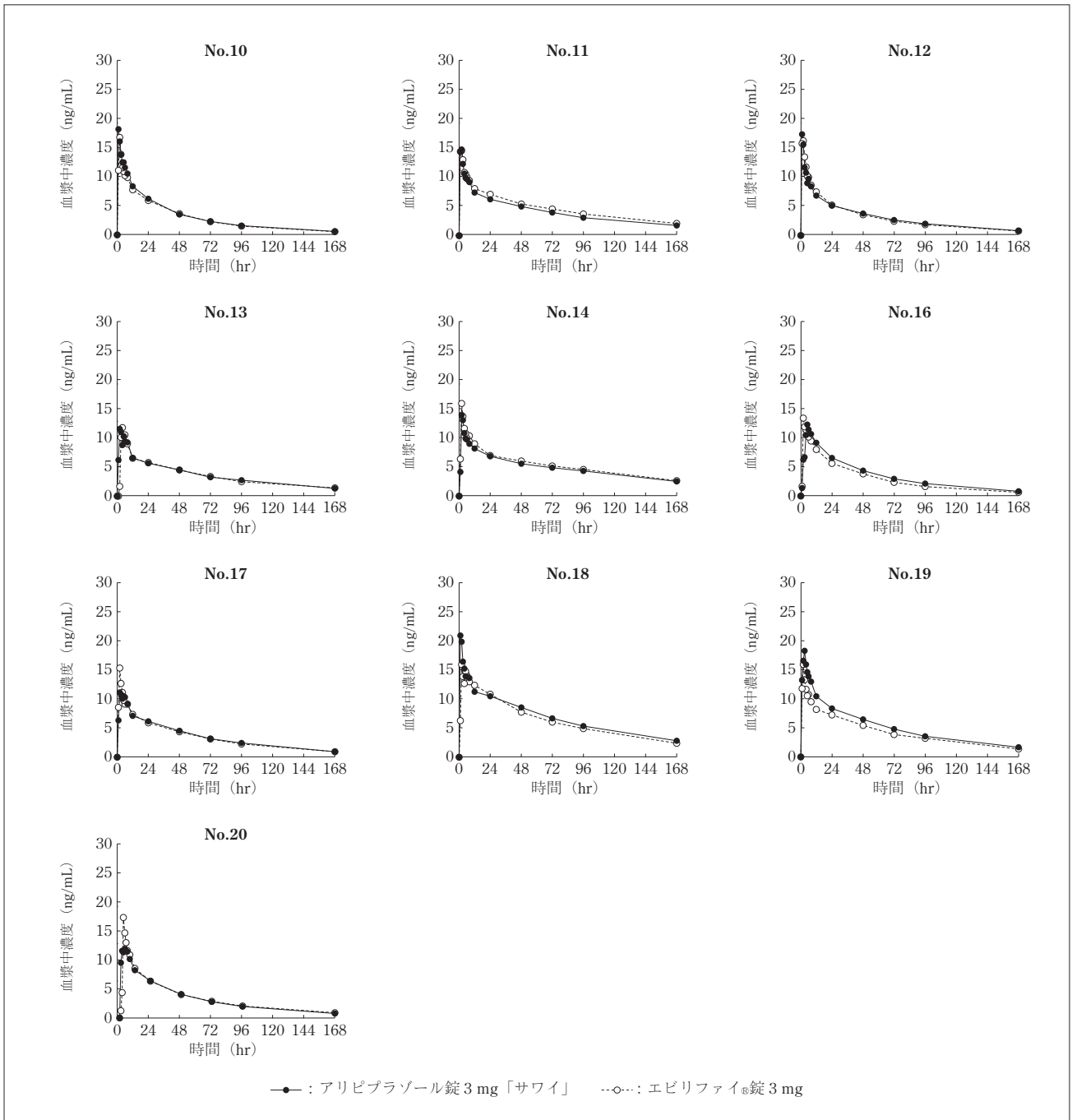


図2 各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度(2)

表5-1 3mg錠投与試験の薬物動態パラメータ (n=19, 平均値±S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
アリピプラゾール錠3mg 「サワイ」	708.301 ±166.527	841.903 ±248.060	16.253 ±3.713	2.26 ±0.99	0.011 ±0.002	62.66 ±13.15	53.05 ±5.93	85.5 ±6.2
エピリファイ®錠3mg	673.238 ±160.457	802.838 ±242.951	15.563 ±1.615	2.37 ±1.01	0.011 ±0.002	63.33 ±13.84	53.21 ±6.16	85.3 ±6.3
分散分析結果*	—	p=0.0229	—	p=0.7827	p=0.5522	—	p=0.7211	—

*: p<0.05で有意差あり

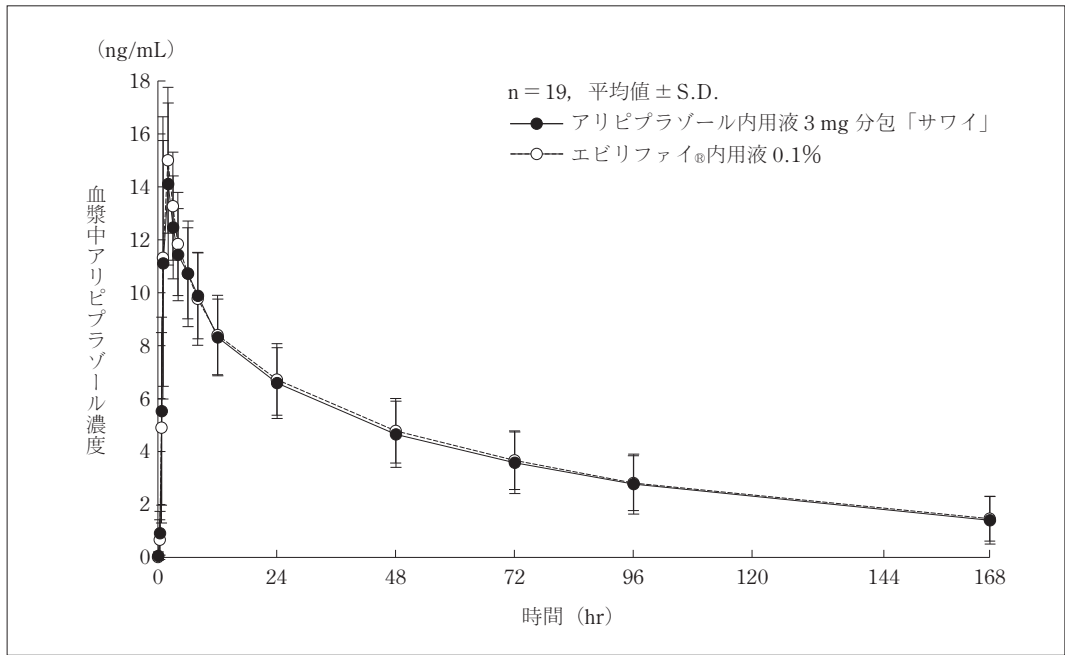


図3 血漿中アリピプラゾール濃度

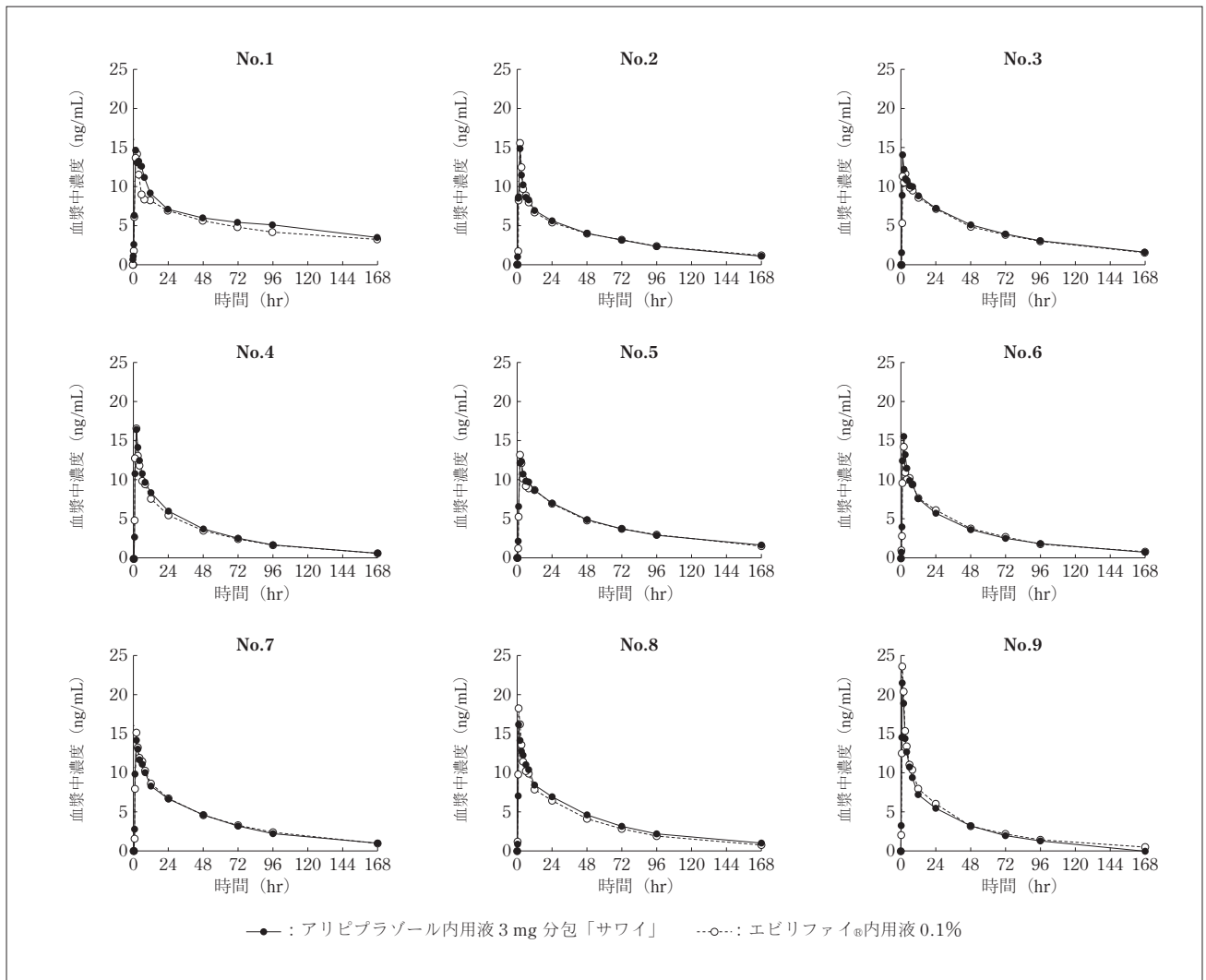


図4 各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度 (1)

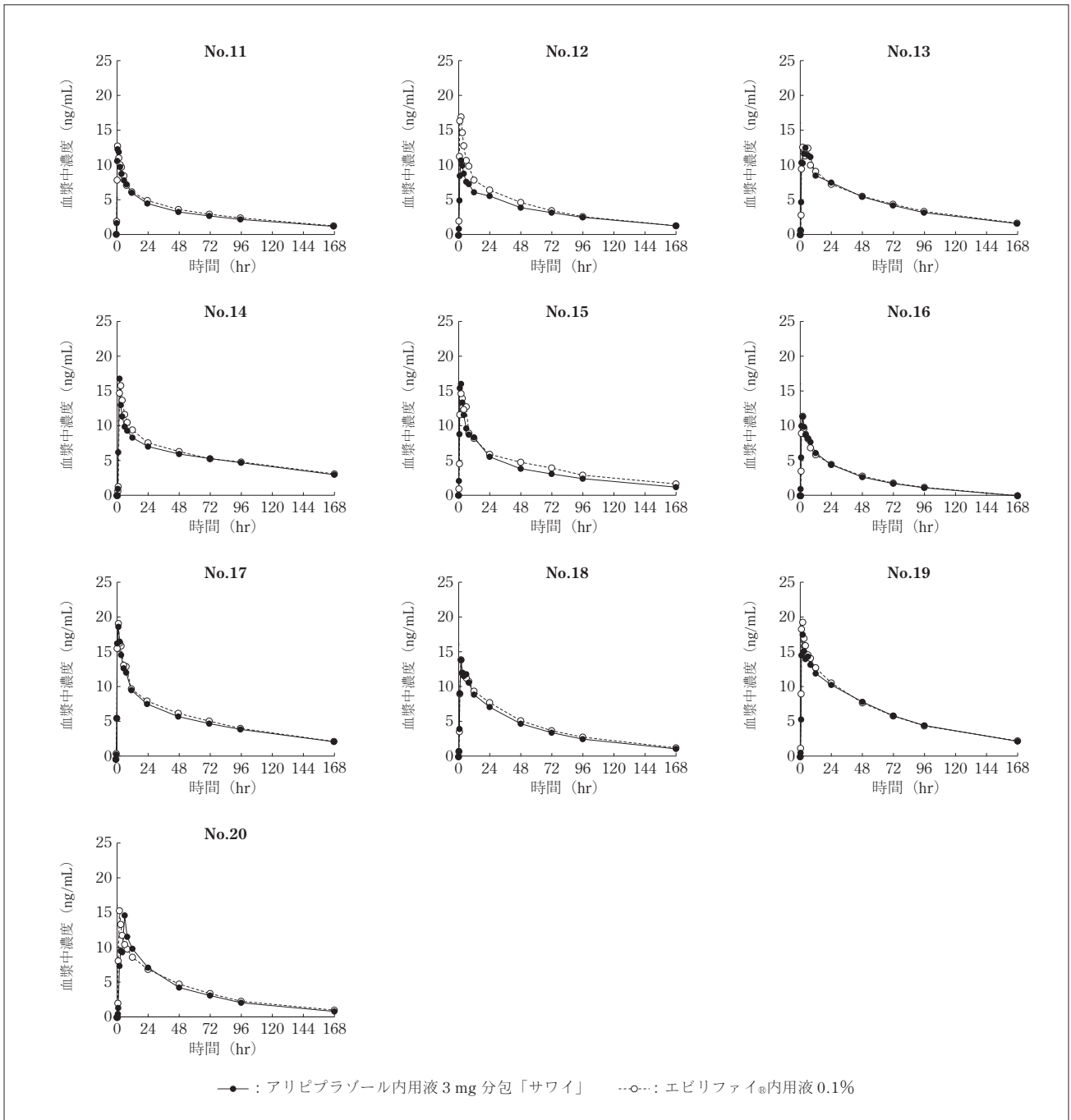


図4 各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度 (2)

表 5-2 内用液投与試験の薬物動態パラメータ (n = 19, 平均値 ± S.D.)

	AUC _t (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	AUC _t /AUC _∞ (%)
アリピプラゾール 内用液 3 mg 分包「サワイ」	667.960 ± 177.133	842.290 ± 332.710	14.969 ± 2.666	2.16 ± 1.17	0.011 ± 0.003	71.17 ± 25.68	53.38 ± 8.20	82.6 ± 9.7
エピリファイ®内用液 0.1%	682.371 ± 172.411	866.496 ± 333.374	15.500 ± 3.041	2.00 ± 0.58	0.011 ± 0.003	72.76 ± 30.29	53.85 ± 7.35	82.2 ± 10.4
分散分析結果*	—	p = 0.0669	—	p = 0.6178	p = 0.5221	—	p = 0.2914	—

* : p < 0.05 で有意差あり

表6 生物学的同等性解析結果

		AUC _t	C _{max}
3 mg 錠 投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.02)～log(1.08)	log(0.95)～log(1.10)
	対数値の平均値の差	log(1.05)	log(1.02)
内用液 投与試験	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96)～log(1.00)	log(0.92)～log(1.02)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.97)

* : log(0.80)～log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表7 有害事象一覧

試験	被験者番号	有害事象	程度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
3 mg 錠 投与試験	15	AST 上昇	軽度	アリピプラゾール 錠 3 mg 「サワイ」	回復	関連なし
		CK 上昇	軽度		回復	関連なし
		γ-GT 上昇	軽度		軽快	関連なし
内用液 投与試験	15	悪心	軽度	アリピプラゾール 内用液 3 mg 分包 「サワイ」	回復	おそらく関連あり
	20	CK 上昇	軽度	エビリファイ®内用液 0.1%	回復	関連なし

2. アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」

1) 対象被験者

被験者 19 例を薬物動態の評価対象とし、自己都合により脱落した 1 例を含む 20 例を安全性の評価対象とした。年齢は 25 歳から 42 歳（平均 32.3 歳）、体重は 50.0 kg から 79.8 kg（平均 63.4 kg）、BMI は 18.5 から 24.9（平均 20.9）であった。

2) 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図 3、各被験者の血漿中濃度推移を図 4、薬物動態パラメータの分散分析結果を表 5-2 に示した。血漿中アリピプラゾール濃度は製剤間で類似した推移を示し、いずれのパラメータでも有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中アリピプラゾール濃度より求めた AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、log(0.96)～log(1.00) および log(0.92)～log(1.02) であり、いずれも log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。

したがって、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」とエビリファイ®内用液 0.1% は生物学的に同等であると判定された（表 6）。

4) 安全性

本治験において、被験者 2 例に 2 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復が確認されて

おり、被験者の安全性に問題はないことが確認された（表 7）。

考 察

ジェネリック医薬品のアリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」、アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」について、先発医薬品であるエビリファイ®錠 3 mg、エビリファイ®内用液 0.1% との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。その結果、3 mg 錠投与試験、内用液投与試験ともに、被験薬と対照薬の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80)～log(1.25) の範囲内であった。

参考パラメータの分散分析において、3 mg 錠投与試験において AUC_∞ で製剤間に有意差が認められた。これは検出力が非常に高かった (1-β > 0.9999) ことにより、わずかな差が有意な差として検出されたものであり、両製剤の有効性および安全性に差を生じさせるものではないと考えられた。また、内用液投与試験において参考パラメータの分散分析を行った結果、いずれのパラメータでも製剤間に有意差は認められなかった。

したがって、アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」とエビリファイ®錠 3 mg、アリピプラゾール内用液

3 mg 分包「サワイ」とエビリファイ®内用液 0.1% は生物学的に同等であると判定された。なお、本試験において被験者 3 例に 5 件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復または軽快が確認されており、被験者の安全性に問題ないことが確認された。

以上の試験結果から、アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」とエビリファイ®錠 3 mg, アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「サワイ」とエビリファイ®内

用液 0.1% は、治療学的に同等であることが確認された。

参 考 文 献

- 1) 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 日医薬審発第 786 号, 平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号および平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号にて一部改正)〕