

共和薬品工業株式会社 生物学的同等性試験に関する資料

アリピプラゾール OD 錠 3mg 「アメル」

通知等	「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」(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)
試験製剤	アリピプラゾール OD 錠 3mg 「アメル」 LOT No.12A6-041 (共和薬品工業(株)製造)
標準製剤	エビリファイ OD 錠 3mg LOT No. 4C70YW2 (大塚製薬(株)製造)
治験デザイン	非盲検下における 2 剤 2 期のクロスオーバー法を用いた。 初めの 3 泊 4 日の入院期間及び 168 時間後 (8 日目) までの通院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間及び通院期間を第 II 期とした。 休薬期間：35 日間以上
投与条件	<p>【水なし投与試験】</p> <p>健康成人男子 22 例 (1 群 11 例) に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にアリピプラゾールとして 3mg 含有するアリピプラゾール OD 錠 3mg 「アメル」 1 錠又はエビリファイ OD 錠 3mg 1 錠を、水なしで唾液とともに単回投与した。</p> <p>【水あり投与試験】</p> <p>健康成人男子 21 例 (1 群 11 例、10 例) に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にアリピプラゾールとして 3mg 含有するアリピプラゾール OD 錠 3mg 「アメル」 1 錠又はエビリファイ OD 錠 3mg 1 錠を、150mL の水とともに単回経口投与した。</p>
採血時点	投与前、投与後 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、5、6、12、24、48、96 及び 168 時間後の 15 時点
分析法	LC/MS/MS 法

I. 水なし投与試験

<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→168) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール OD錠 3mg「アメル」	649.41± 223.20	12.40±2.82	3.41±1.39	55.91±14.57
エビリファイ OD錠 3mg	621.02± 230.08	12.38±3.66	3.98±2.15	57.34±16.59

(Mean±S.D., n=22)

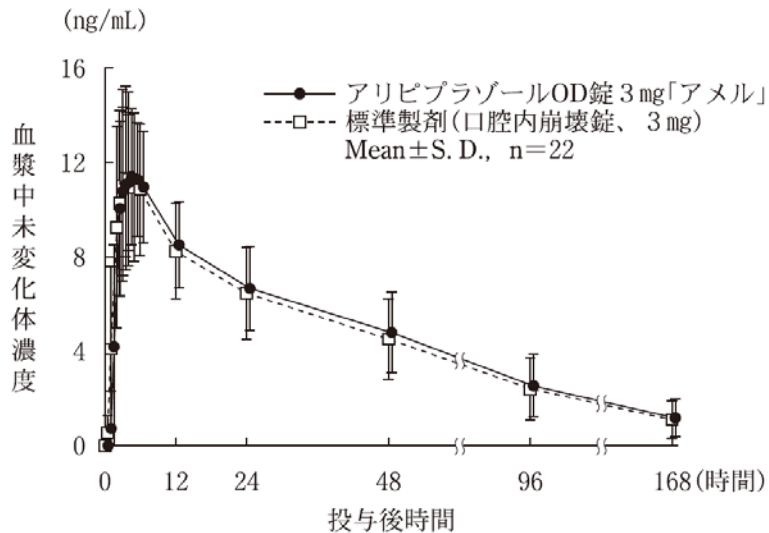


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=22)

<同等性の判定>

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→168)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.07)$	$\log(1.05)$
90%信頼区間	$\log(0.96) \sim \log(1.20)$	$\log(0.92) \sim \log(1.20)$

<安全性の評価>

試験製剤投与群で 23 例中 4 例に 7 件 (悪心 3 件、血管迷走神経反射 1 件、急性腸炎 1 件、四肢筋力低下 1 件、ALT 上昇 1 件)、標準製剤投与群で 23 例中 5 例に 5 件 (悪心 4 件、AST 上昇・CK 上昇 1 件) の有害事象が認められたが、いずれも重篤でないと判断された。治験薬との関連を否定できない有害事象である悪心 7 件、四肢筋力低下 1 件、ALT 上昇 1 件に関して、標準製剤の添付文書では、副作用として悪心、ALT 上昇が報告されているものであった。また、四肢筋力低下 1 件に関して、標準製剤の副作用報告がないものの、無力症、脱力など同類の副作用が報告されている。

その他、臨床検査にて臨床検査値が基準値から逸脱する例が認められたが、いずれも被験者の生理的変動又は被験者固有の変動の範囲内であると判定された。

生理学的検査において、臨床問題となるような事象は発現しなかった。

以上より本剤の安全性に問題はないと判断された。

II. 水あり投与試験

<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→168) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール OD錠3mg「アメル」	699.78± 240.38	14.90±3.25	3.07±1.59	55.59±12.88
エビリファイ OD錠3mg	728.34± 252.15	15.34±4.45	2.74±1.16	56.14±12.80

(Mean±S.D., n=21)

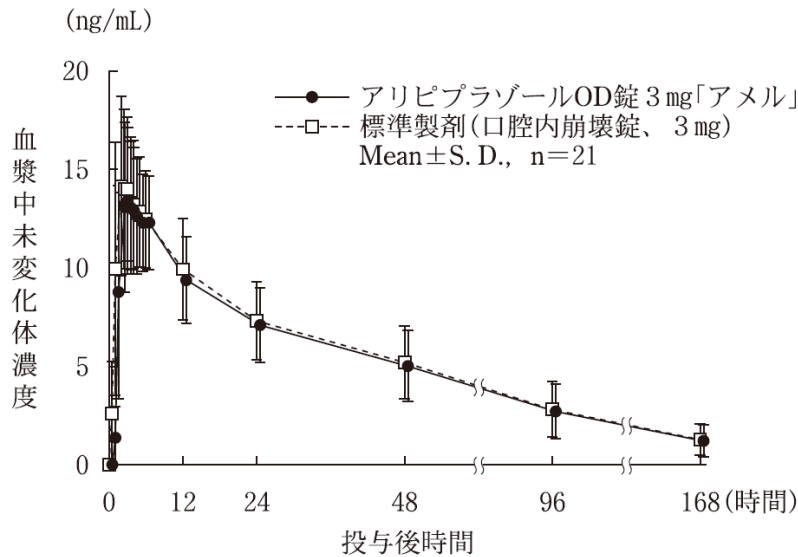


図 単回経口投与後の平均血漿中未変化体濃度の経時的推移 (n=21)

<同等性の判定>

得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→168)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.96)$	$\log(0.99)$
90%信頼区間	$\log(0.93) \sim \log(1.00)$	$\log(0.94) \sim \log(1.04)$

<安全性の評価>

試験製剤投与群で 22 例中 8 例に 12 件 (悪心 6 件、嘔吐 2 件、傾眠 1 件、冷汗 1 件、頭痛 1 件、痙攣 1 件) の有害事象が認められ、標準製剤投与群で 23 例中 5 例に 6 件 (悪心 4 件、嘔吐 1 件、発熱・扁桃腺炎 1 件) の有害事象が認められたが、いずれも重篤でないと判断された。治験薬との関連を否定できない有害事象である悪心 10 件、嘔吐 2 件、冷汗 1 件、痙攣 1 件に関して、標準製剤の添付文書では、副作用として悪心、嘔吐、傾眠、頭痛、痙攣、冷汗について報告されているものであった。

その他、臨床検査にて臨床検査値が基準値から逸脱する例が認められたが、いずれも被験者の生理的変動又は被験者固有の変動の範囲内であると判定された。

生理学的検査において、臨床問題となるような事象は発現しなかった。

以上より本剤の安全性に問題はないと判断された。