

生物学的同等性試験

アリピプラゾールOD錠6mg「ニプロ」

(抗精神病薬)

アリピプラゾールOD錠6mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・ 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日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

I. 試料

試験製剤: アリピプラゾールOD錠6mg「ニプロ」
 (1錠中にアリピプラゾール6mg含有)

標準製剤: OD錠、6mg
 (1錠中にアリピプラゾール6mg含有)

II. 試験

1. 溶出試験

1) 試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900mL	37±0.5℃	1錠/1ベッセル
		pH 3.0			
		pH 6.8			
		水			

2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適
pH 3.0 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出した	適
pH 6.8 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%に達しなかった	f2関数の値が53以上であった	適
水 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%以上85%に達しなかった	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、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になく、f2関数の値が46以上でなかった	不適

同等性試験ガイドラインに従ってアリピプラゾールOD錠6mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、pH 1.2、pH 3.0及びpH 6.8 試験液(いずれも50 rpm)で、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、水(50 rpm)では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D., n=12)

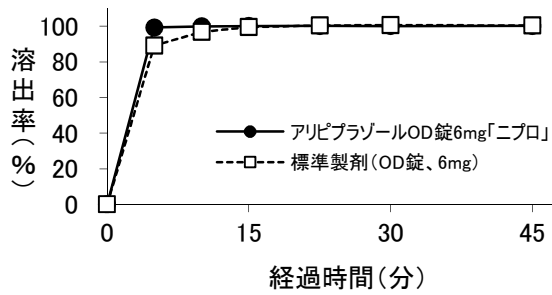


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

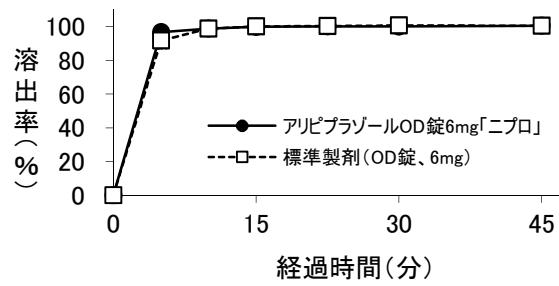


図1-2 試験液:pH 3.0 (50 rpm)

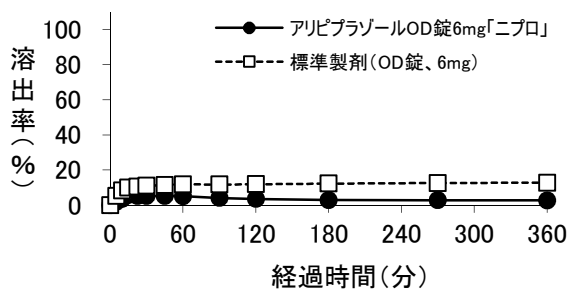


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

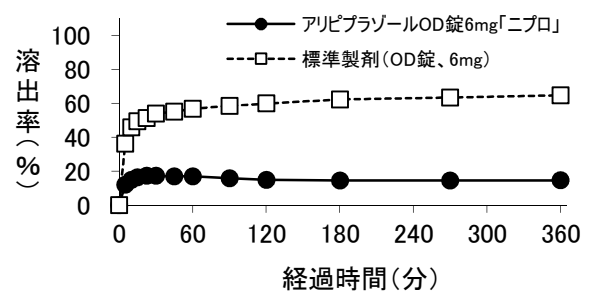


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者(水あり投与 n=20、水なし投与 n=19)
試験製剤	アリピプラゾールOD錠6mg「ニプロ」 : 1錠
標準製剤	OD錠、6mg : 1錠
投与量	アリピプラゾールとして6mg
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 28日間) 水あり投与試験: 10時間以上絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。 水なし投与試験: 10時間以上絶食後、水なしで舌の上で溶かし、唾液とともに1分以内に単回経口投与した。
採血時間	0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、168hr
測定対象物質	アリピプラゾール
測定方法	LC/MS/MS法

2) 結果

(1) 血中濃度測定 (Mean±S.D.)

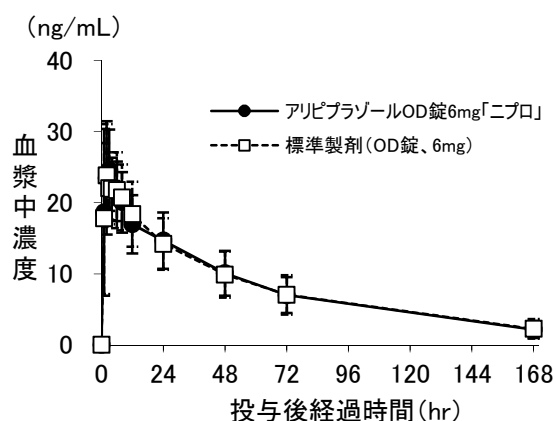


図2-1 血漿中アリピプラゾール濃度推移 (水あり、n=20)

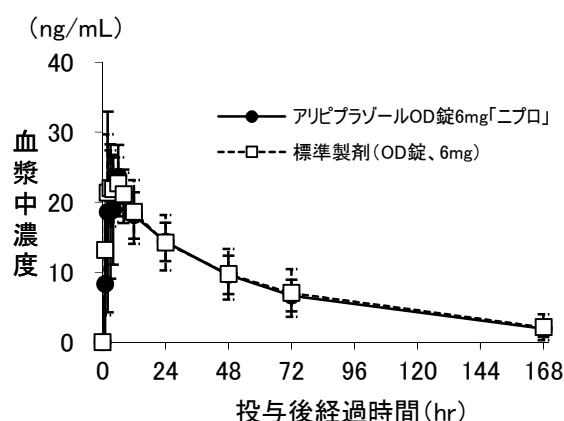


図2-2 血漿中アリピプラゾール濃度推移 (水なし、n=19)

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

投与条件		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→168hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
水あり (n=20)	試験製剤	1368.6±388.3	27.379±5.404	2.90±2.02	52.89±9.59
	標準製剤	1372.2±423.8	27.439±7.661	3.75±2.97	55.12±12.75
水なし (n=19)	試験製剤	1314.3±333.2	28.007±8.857	4.53±2.65	51.14±12.14
	標準製剤	1363.2±482.2	26.692±4.005	4.21±3.01	52.33±16.70

(Mean±S.D.)

血中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定結果

投与条件		平均値の差の90%信頼区間	判定
水あり (n=20)	AUC _{0→168hr}	log(0.966) ~ log(1.043)	適
	Cmax	log(0.928) ~ log(1.105)	適
水なし (n=19)	AUC _{0→168hr}	log(0.958) ~ log(1.025)	適
	Cmax	log(0.929) ~ log(1.145)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→168hr}及びCmax)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。