

生物学的同等性試験

アリピプラゾールOD錠12mg「ニプロ」

(抗精神病薬)

アリピプラゾールOD錠12mg「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12mg「ニプロ」
 (1錠中にアリピプラゾール12mg含有)

標準製剤: OD錠、12mg
 (1錠中にアリピプラゾール12mg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°C	1錠/1ベッセル
		pH 5.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 5.0			

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 5.0 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった	不適
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10%以下となった	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±9%の範囲にあった	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%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、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲になく、f2関数の値が53以上でなかった	不適
pH 5.0 (100 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	15分以内に平均85%以上溶出せず、15分における平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかった	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12mg「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)及びpH 5.0試験液(50及び100 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)

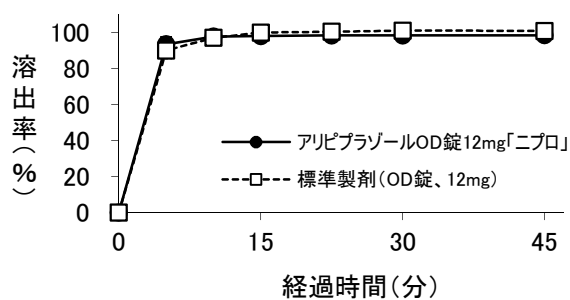


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

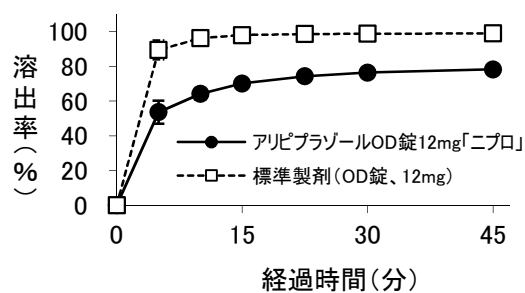


図1-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

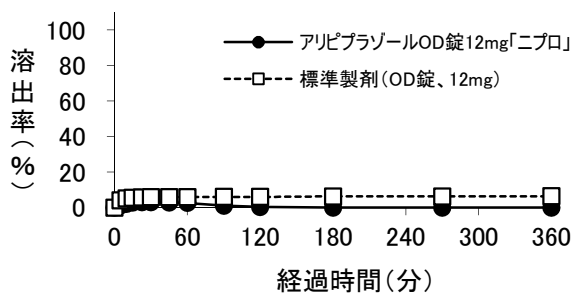


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

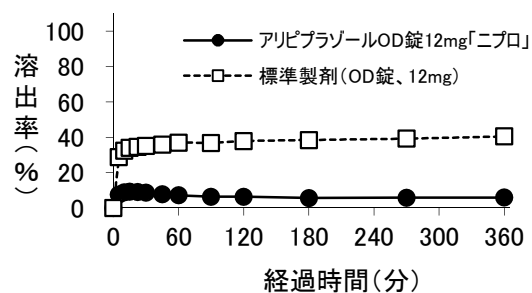


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

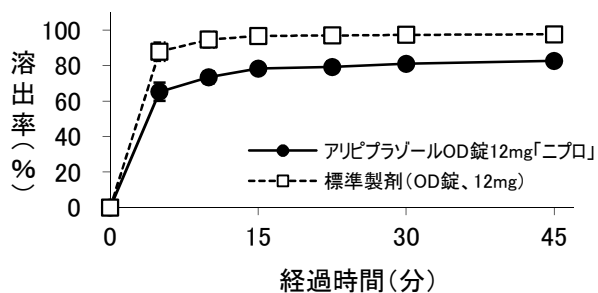


図1-5 試験液:pH 5.0 (100 rpm)

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=19、水なし投与 n=42)		
試験製剤	アリピラゾールOD錠12mg「ニプロ」	:	1錠
標準製剤	OD錠、12mg	:	1錠
投与量	アリピラゾールとして12mg		
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.)

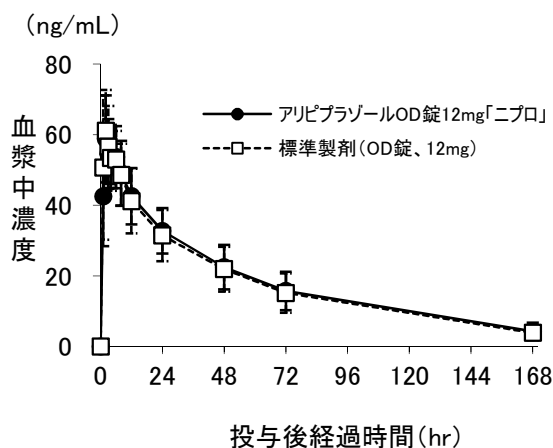


図2-1 血漿中アリピラゾール濃度推移
 (水あり、n=19)

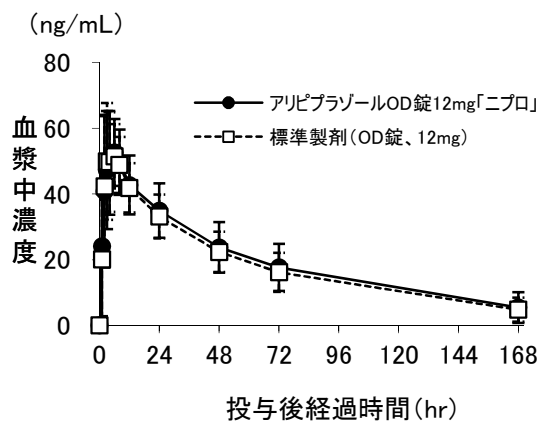


図2-2 血漿中アリピラゾール濃度推移
 (水なし、n=42)

(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)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり (n=19)	試験製剤	3106.2±793.4	62.281±9.847	2.84±1.54	48.42±10.42
	標準製剤	3012.4±815.1	64.452±13.617	2.95±2.01	46.66±7.82
水なし (n=42)	試験製剤	3303.3±1036.2	58.532±12.925	4.69±2.56	54.98±25.80
	標準製剤	3108.5±826.3	58.679±11.765	4.40±2.37	52.23±19.16

(Mean±S.D.)

血中濃度並びにAUC、C_{max}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=19)	AUC _{0→168hr}	log(0.994) ~ log(1.079)	適
	C _{max}	log(0.902) ~ log(1.046)	適
水なし (n=42)	AUC _{0→168hr}	log(1.009) ~ log(1.087)	適
	C _{max}	log(0.947) ~ log(1.043)	適

得られた薬物動態パラメータ(AUC_{0→168hr}及びC_{max})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。