原著論文　診療と新薬 2017; 54: 219-238

診療と新薬 Web

アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール散 1%「トーワ」および アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」の 日本人健康成人男性における生物学的同等性

白源正成[1)]／松隈京子[2)]／田中孝典[3)]／土井誠子[4)]／新田佳子[4)]

Bioequivalence study of ARIPIPRAZOLE TABLETS 3 mg “TOWA”, ARIPIPRAZOLE OD TABLETS 3 mg “TOWA”, ARIPIPRAZOLE POWDER 1% “TOWA” and ARIPIPRAZOLE ORAL SOLUTION 3 mL “TOWA” in healthy Japanese male volunteers

Masanari SHIRAMOTO[1)], Kyoko MATSUGUMA[2)], Takanori TANAKA[3)], *et al.*

1）Souseikai Hakata Clinic
2）Souseikai Sugioka Memorial Hospital Clinical Research Center (current, Fukuoka Mirai Hospital)
3）Souseikai Nishikumamoto Hospital

● 要旨

東和薬品株式会社において，アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール散 1%「トーワ」およびアリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」をそれぞれエビリファイ®錠 3 mg，エビリファイ®OD 錠 3 mg，エビリファイ®散 1%およびエビリファイ®内用液 0.1%のジェネリック医薬品として開発したことから，製剤間の生物学的同等性について検証を行った。

アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール散 1%「トーワ」およびアリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」を試験製剤，エビリファイ®錠 3 mg，エビリファイ®OD 錠 3 mg，エビリファイ®散 1%およびエビリファイ®内用液 0.1%を標準製剤として，日本人の健康成人男性志願者を対象に，休薬期間を 18 日間以上とした 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。なお，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」の試験においては，試験製剤および標準製剤を水なしで服用する水なし服用試験と，試験製剤および標準製剤を水 150 mL とともに服用する水あり服用試験の 2 試験を実施した。

すべての製剤において，生物学的同等性評価パラメータである AUC_{72} および Cmax の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は，log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，生物学的同等性の判定基準に適合した。治験薬が投与された全被験者に重篤な有害事象は認められなかった。

したがって，それぞれの試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えた。

Key words：アリピプラゾール，生物学的同等性，健康成人，ヒト，血中濃度，バイオアベイラビリティ，ジェネリック医薬品，口腔内崩壊錠，経口液剤，散剤，RACTAB

1）医療法人相生会 博多クリニック〔〒 812-0025 福岡県福岡市博多区店屋町 6 番 18 号〕
2）医療法人相生会 杉岡記念病院〔〒 813-0017 福岡県福岡市東区香椎照葉 3 丁目 6 番 1 号〕（現 福岡みらい病院）
3）医療法人相生会 にしくまもと病院〔〒 861-4157 熊本県熊本市南区富合町古閑 1012 番地〕
4）東和薬品株式会社〔〒 571-8580 大阪府門真市新橋町 2 番 11 号〕

緒　　言

統合失調症は，精神科領域の中核的な疾患である。主症状は幻覚・妄想であり，慢性的な経過の中で重篤な社会性の低下を伴う者も多くみられる。重篤な疾患ではあるが，生涯発症率は1%と高く，社会や経済に大きな影響を及ぼしている[1)]。既存の抗精神病薬は『統合失調症の脳内ではドパミン神経伝達の過剰があり，それを抑え込むことで治療効果となる』と解釈されたドパミン仮説に基づいて開発されてきた。しかし，錐体外路系，代謝系の副作用を生じてしまうことおよび効果の面では，認知機能をも改善し，社会復帰を達成する効果は不足していることから，この開発コンセプトでは、限界を生じている[2)]。そこで，アリピプラゾールは世界で初めてドパミン D_2 受容体パーシャルアゴニスト作用を有

表 1　治験薬の概略

試験	剤形	治験薬	製剤名	製造元または製造販売元	ロット番号	成分・含量
A	普通錠	試験製剤	アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」	東和薬品株式会社	ARPT-103	1 錠中にアリピプラゾールを 3 mg 含有
		標準製剤	エビリファイ®錠 3 mg	大塚製薬株式会社	3B89YC3	
B	OD 錠	試験製剤	アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」	東和薬品株式会社	ARPD-103	1 錠中にアリピプラゾールを 3 mg 含有
		標準製剤	エビリファイ®OD 錠 3 mg	大塚製薬株式会社	2E95YW1	
C	散剤	試験製剤	アリピプラゾール散 1%「トーワ」	東和薬品株式会社	ARPG-103	1 g 中にアリピプラゾールを 10 mg 含有
		標準製剤	エビリファイ®散 1%	大塚製薬株式会社	3F81YG6	
D	内用液	試験製剤	アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」	東和薬品株式会社	AROS-103	1 mL 中にアリピプラゾールを 1 mg 含有
		標準製剤	エビリファイ®内用液 0.1%	大塚製薬株式会社	4A84YL1	

表 2　検査項目

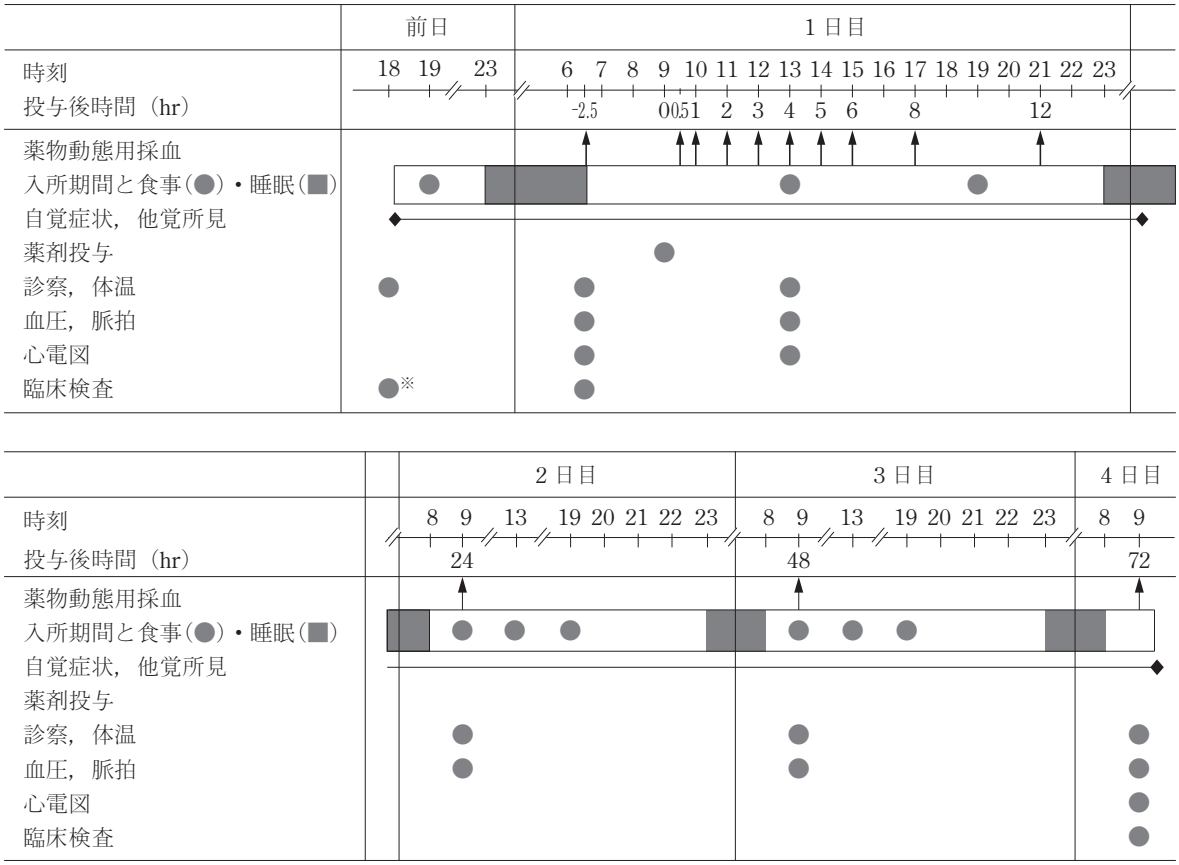
医師の診察	一般状態（自覚症状・他覚所見）の調査
理学的検査等	身長※，体重※，BMI※，理学的検査〔血圧・脈拍数（坐位，安静時），体温（腋窩）〕， 心電図（12 誘導心電図）
臨床検査	血液学検査〔白血球数※※，赤血球数※※，ヘモグロビン※※，ヘマトクリット※※，血小板数※※，白血球像（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球）※※〕， 生化学検査〔総蛋白，アルブミン，AST（GOT）※※，ALT（GPT）※※，LD（LDH），総ビリルビン※※，直接ビリルビン，ALP，γ-GT（γ-GTP），CK（CPK）※※，尿素窒素，クレアチニン，尿酸，ナトリウム，クロール，カリウム，総コレステロール，中性脂肪，グルコース〕， 尿検査（比重，pH，糖定性，蛋白定性，潜血反応，ウロビリノーゲン定性）， 免疫学検査※〔梅毒（RPR 法，TP 抗体法），HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体〕

※：スクリーニング検査時のみ実施
※※：散剤の試験で第Ⅰ期入所時に実施した臨床検査項目

表 3　試験デザイン

例数	被験者番号	第Ⅰ期	休薬期間	第Ⅱ期
8 例	101 ～ 108	標準製剤	18 日間以上	試験製剤
8 例	109 ～ 116	試験製剤		標準製剤

表 4　試験スケジュール



※：散剤の試験の第 I 期のみ実施

表 5　生物学的同等性の判定基準

生物学的同等性評価パラメータ（AUC_t，Cmax）	試験製剤と標準製剤の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲にある場合。
参考パラメータ（AUC_∞，tmax，MRT_t，kel）	試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には，治療上問題とならない差であるか考察する。

する抗精神病薬として登場した[3]。アリピプラゾールは，既存の抗精神病薬の中で最も安全性および忍容性に優れた薬剤であると注目されている。その優れた安全性および忍容性よりアリピプラゾールは服薬コンプライアンスが良く，患者が長期間服薬することができ，その結果再発を防止できる抗精神病薬として位置づけられている[3]。

現在，1 錠中にアリピプラゾールを 3 mg 含有するエビリファイ®錠 3 mg およびエビリファイ®OD 錠 3 mg，1 g 中にアリピプラゾールを 10 mg 含有するエビリファイ®散 1%，ならびに 1 mL 中にアリピプラゾールを 10 mg 含有するエビリファイ®内用液 0.1%が，大塚製薬株式会社から製造販売されている[4)～6)]。

今回そのジェネリック医薬品として，東和薬品株式会社においてアリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」，アリピプラゾール散 1%「トーワ」およびアリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」が開発された。

それぞれの製剤において，エビリファイ®錠 3 mg，エビリファイ®OD 錠 3 mg，エビリファイ®散 1%およびエビリファイ®内用液 0.1%との生物学的同等性を評価するため，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」およびその一部改正[7]（以下，「同等性試験ガイドライン」と略す）に準じて，日本人の健康成人男性志願者を対象としたバイ

表 6 評価対象例および被験者背景一覧

試験	剤形	投与方法	治験薬投与被験者数（例）	中止脱落被験者数（例）	評価対象被験者数（例）	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI
A	普通錠	水あり	16	0	15	20 ～ 39	159.9 ～ 188.0	51.9 ～ 76.6	18.5 ～ 24.6
B	OD 錠	水なし	16	1	15	20 ～ 38	156.5 ～ 181.3	54.0 ～ 73.9	18.5 ～ 24.2
		水あり	16	0	16	20 ～ 35	160.6 ～ 181.3	48.4 ～ 67.5	18.7 ～ 24.2
C	散剤	水あり	16	0	16	21 ～ 35	162.9 ～ 186.9	52.0 ～ 78.4	18.5 ～ 24.8
D	内用液	水あり	16	2	14	20 ～ 38	161.5 ～ 180.6	52.4 ～ 67.9	18.5 ～ 24.1

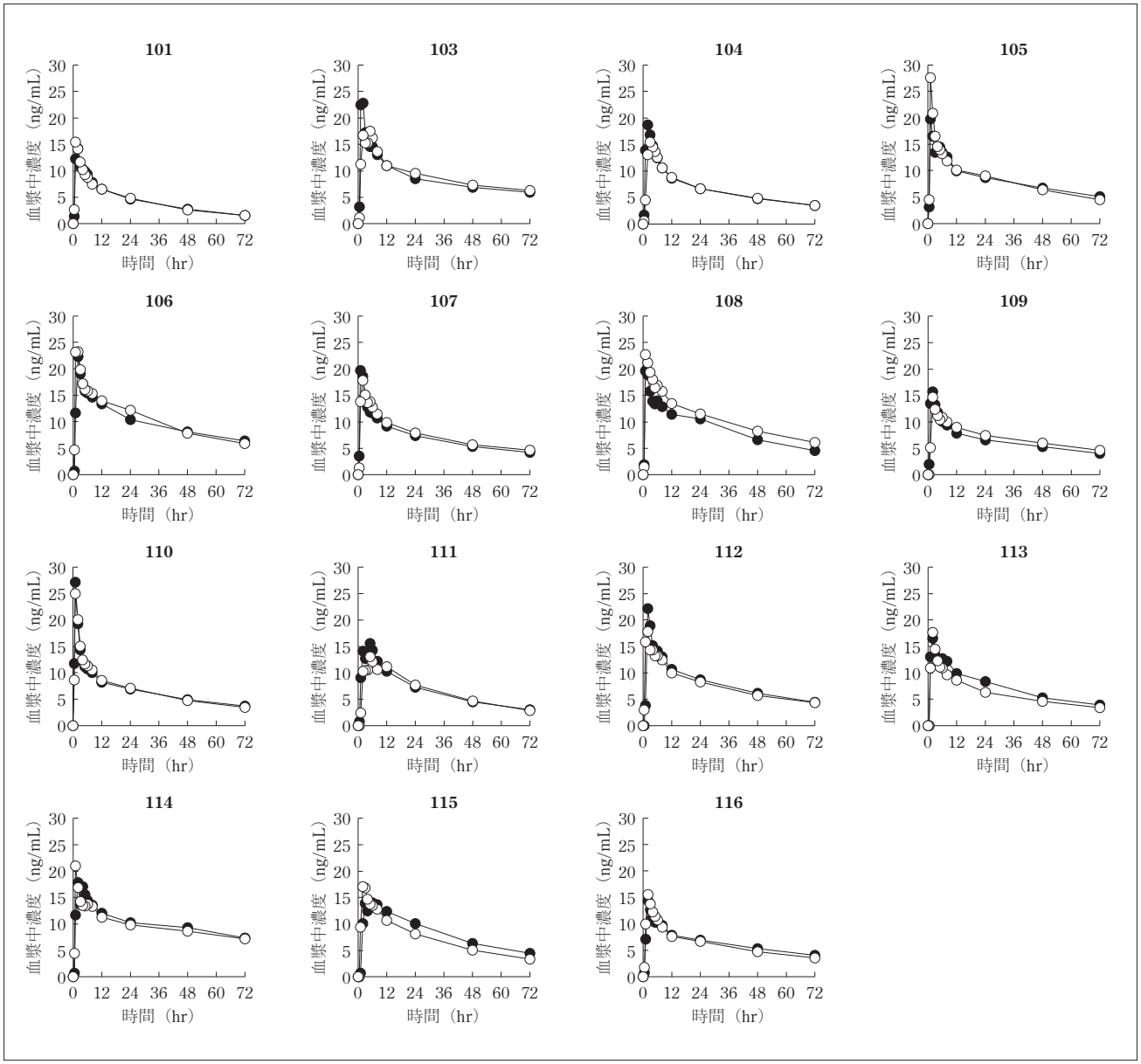


図 1 普通錠の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移
（—○—：試験製剤，—●—：標準製剤）

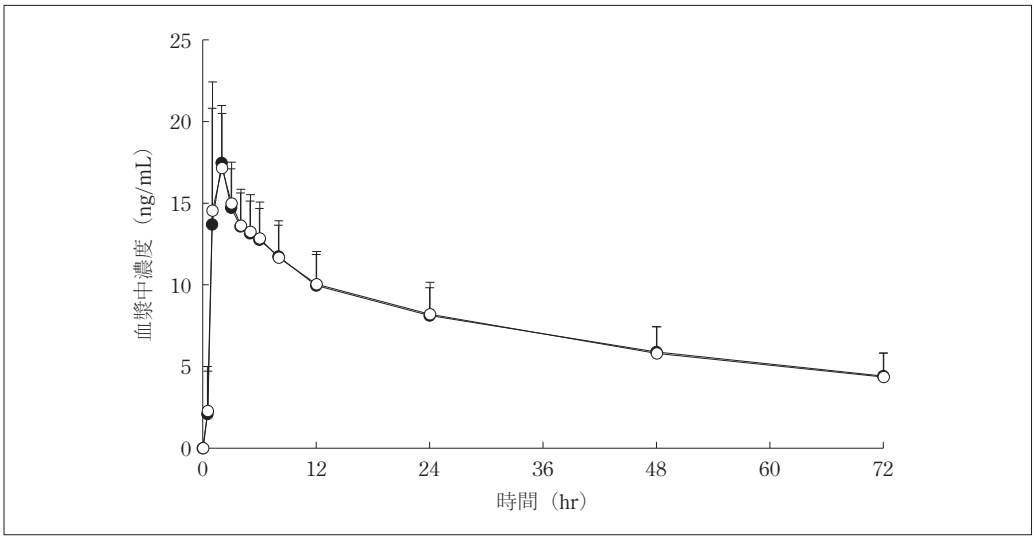


図 2　普通錠の試験製剤および標準製剤の血漿中アリピプラゾール平均濃度推移
（n＝15，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 7　普通錠の試験製剤および標準製剤の薬物動態パラメータ

項目		試験製剤	標準製剤
AUC_{72}	（ng・hr/mL）	544.6 ± 124.1	545.1 ± 108.0
Cmax	（ng/mL）	18.769 ± 4.184	18.701 ± 3.779
tmax	（hr）	2.13 ± 1.30	2.13 ± 1.25
$t_{1/2}$	（hr）	53.9 ± 18.3	56.8 ± 18.6
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	911 ± 341	936 ± 331
MRT_{72}	（hr）	28.30 ± 1.87	28.52 ± 1.81
kel	（/hr）	0.01412 ± 0.00440	0.01342 ± 0.00421

n＝15，平均値 ± 標準偏差

オアベイラビリティを比較する生物学的同等性試験を実施した。なお，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」は RACTAB 技術[8] を用いて開発された口腔内崩壊錠であり，適度な強度をもち崩壊性に優れ，取り扱いやすく飲みやすいという特徴を有している。

本治験は博多クリニック 臨床試験審査委員会の承認を得て，医薬品の臨床試験の実施に関する基準[9]（GCP）を遵守して実施した。

Ⅰ．治験薬の概略

試験製剤には，東和薬品株式会社で治験薬 GMP を遵守し，また実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造されたロットを用いた。また，標準製剤には，既承認医薬品の 3 ロットについて同等性試験ガイドラインで定める条件で溶出試験を実施し，適切に選択したロットを用いた。治験薬の概略を**表 1** に示す。

なお，それぞれ試験製剤と標準製剤について同等性試験ガイドラインに従い溶出試験を実施した。

Ⅱ．生物学的同等性試験の方法

1．被 験 者

日本人の健康成人男性志願者に対し，事前に試験の目的，試験方法，危険性および被験者にとって臨床上の利益がないこと等について十分な説明を行い，各志願者から文書による同意を得た。第 I 期治験薬投与前 4 週以内にスクリーニング検査を実施し，試験参加に適格と判断された志願者を被験者として組み入れた。スクリーニング時および入所期間中に実施した検査項目を**表 2** に示す。

2．試験デザイン

試験デザインを**表 3** に示す。

各試験ともに被験者 16 例を無作為に 2 群に割り

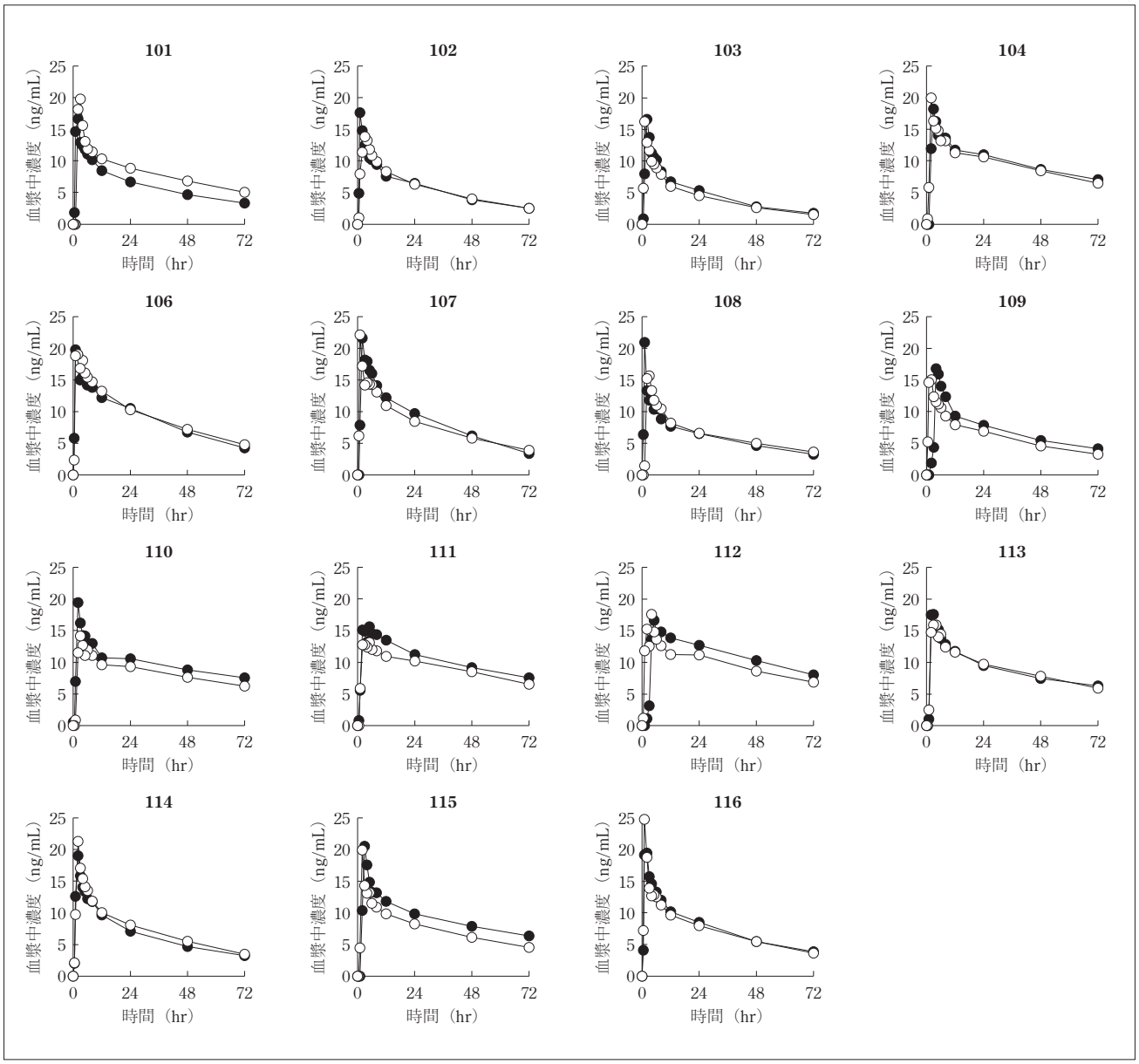


図 3 OD 錠（水なし服用試験）の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移
（―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

付け，クロスオーバー法を用いて試験製剤および標準製剤を投与した。第Ⅰ期の最終採血から第Ⅱ期の治験薬投与までには，18 日間以上の休薬期間をおいた。

3. 被験者の管理および試験スケジュール

各被験者は投与前日より，治験薬投与後 72 時間の諸検査終了時まで，普通錠および内用液の試験では医療法人相生会 博多クリニックにおいて，OD 錠の水なし服用試験では医療法人相生会 杉岡記念病院において，OD 錠の水あり服用試験および散剤の試験では医療法人相生会 にしくまもと病院において，それぞれ管理された。

第Ⅰ期，第Ⅱ期とも入所期間中は**表 2** の検査項目を**表 4** に示すスケジュールで実施した。また，入所期間中の食事は第Ⅰ期および第Ⅱ期とも全員同一の献立とした。

被験者の制限事項として入所期間中はアルコール，カフェインやグレープフルーツ含有飲食物の摂取および喫煙を禁止した。また休薬期間を含め試験期間中は激しい運動および他の薬剤の使用を禁止した。

4. 投与量および投与方法

治験薬投与前 10 時間以上絶食した被験者に，普通錠および OD 錠の試験（試験 A，B）では試験製

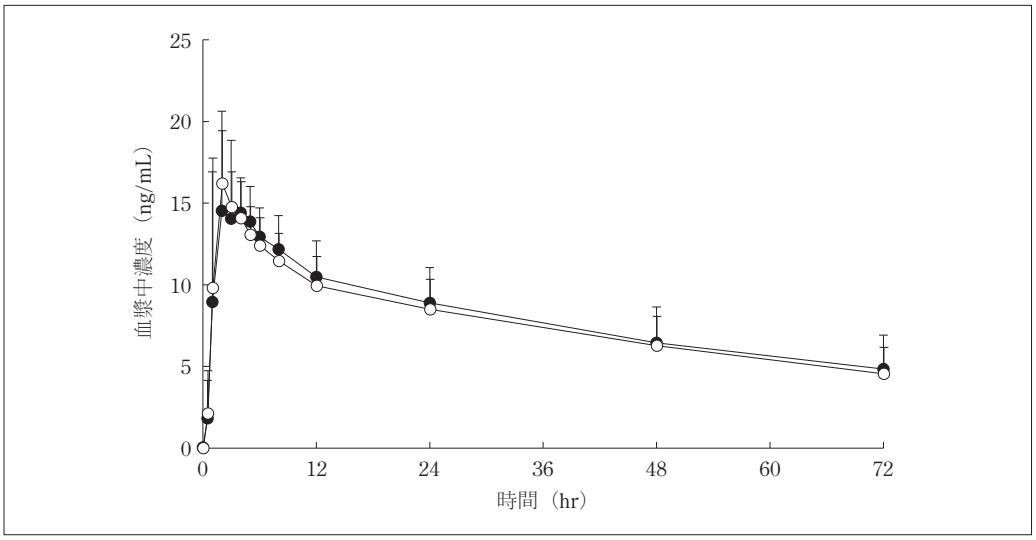


図 4　OD 錠（水なし服用試験）の試験製剤および標準製剤の血漿中アリピプラゾール平均濃度推移
（n＝15，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 8　OD 錠（水なし服用試験）の薬物動態パラメータ

項目		試験製剤	標準製剤
AUC_{72}	（ng・hr/mL）	557.2 ± 115.8	577.4 ± 136.4
Cmax	（ng/mL）	17.890 ± 3.416	18.431 ± 1.824
tmax	（hr）	2.47 ± 1.13	2.53 ± 1.30
$t_{1/2}$	（hr）	54.08 ± 15.95	57.02 ± 22.26
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	944 ± 329	1033 ± 462
MRT_{72}	（hr）	29.01 ± 2.52	29.05 ± 2.81
kel	（/hr）	0.01393 ± 0.00419	0.01396 ± 0.00516

n＝15，平均値 ± 標準偏差

剤または標準製剤 1 錠を，散剤の試験（試験 C）では試験製剤または標準製剤 0.3 g を，内用液の試験（試験 D）では試験製剤または標準製剤 3 mL（いずれの試験もアリピプラゾールとして 3 mg）を投与した。なお，OD 錠の水なし服用試験を除いたすべての試験ではそれぞれ水 150 mL とともに投与し，OD 錠の水なし服用試験では水なしで投与した。

5. 採血方法および血漿の処理

薬物動態用の採血は投与前，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，12，24，48 および 72 時間の計 13 回とした。採血後，速やかに 4℃，3000 rpm で 10 分以上遠心分離して血漿を保存容器に分取し，濃度測定に用いるまで－20℃以下で凍結遮光保存した。

6. 血漿中アリピプラゾール濃度の測定

血漿中アリピプラゾール濃度は，液体クロマトグラフィー / タンデムマススペクトロメトリーを用いて東和薬品株式会社で測定した。本測定の定量下限値は 0.50 ng/mL であり，定量下限値に満たないものはその血漿中濃度を 0.00 ng/mL として取り扱った。

7. 薬物動態解析

試験製剤および標準製剤それぞれについて，最高血漿中濃度（Cmax）および最高血漿中濃度到達時間（tmax）は各被験者の実測値から算出した。0 ～ 72 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{72}）および平均滞留時間（MRT_{72}）は台形法により算出した。消失速度定数（kel）および消失半減期（$t_{1/2}$）は消失相から最小二乗法により算出し，無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{∞}）は外挿法により算出した。薬物動態パラメータの算出および統計解析には，株式会社 CAC エクシケア（現 株式会社 CAC クロア）の「BESTS（Version 5.0.0.0-X01）」を用いた。

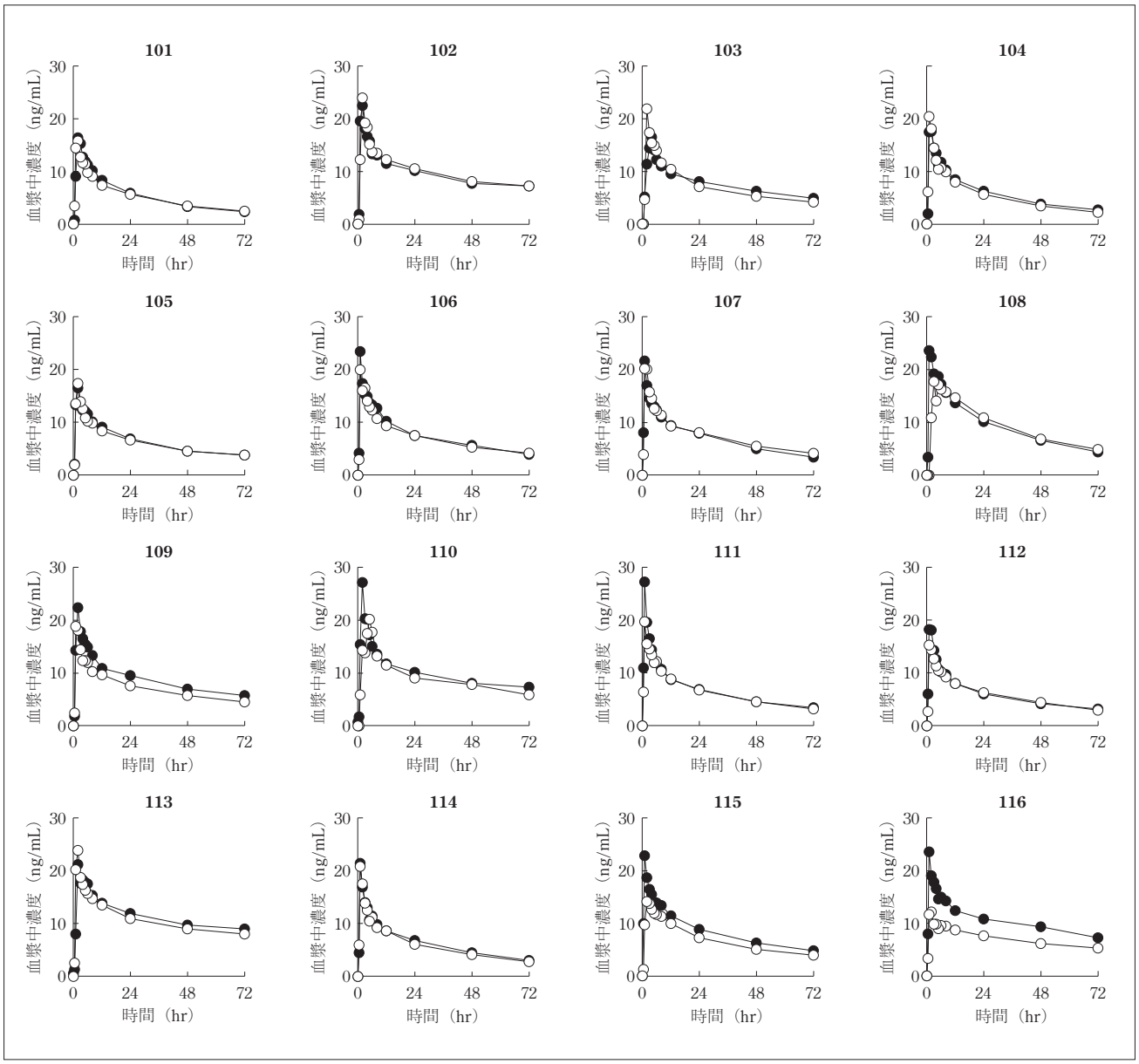


図 5 OD 錠（水あり服用試験）の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移
（―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

8. 生物学的同等性の評価

同等性試験ガイドラインの生物学的同等性評価パラメータである AUC_{72} および Cmax について両製剤の対数変換値の平均値の差の 90％信頼区間を算出した。また，参考パラメータである AUC_{∞}，MRT_{72} および kel は対数変換値，tmax は未変換値を用いて，分散分析により両製剤の平均値の検定（$\alpha = 0.05$）を行った。

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性については **表 5** の基準を用いて判定した。なお，参考パラメータは，試験製剤と標準製剤の平均値間に有意な差がある場合には，治療上問題とならない差であるか考察することとした。

9. 安全性の評価

本治験において治験薬が投与された全被験者を安全性評価の対象とし，有害事象が発現した場合には，その程度を 3 段階（1. 軽度，2. 中等度，3. 高度），重篤性を 2 段階（1. 重篤，2. 非重篤）で判定することとした。

また，治験薬との因果関係は 4 段階（1. 関連あり，2. 関連があるかもしれない，3. おそらく関連なし，4. 関連なし）で判定し，1 ～ 3 を治験薬との因果関係を否定できない有害事象とするものとした。

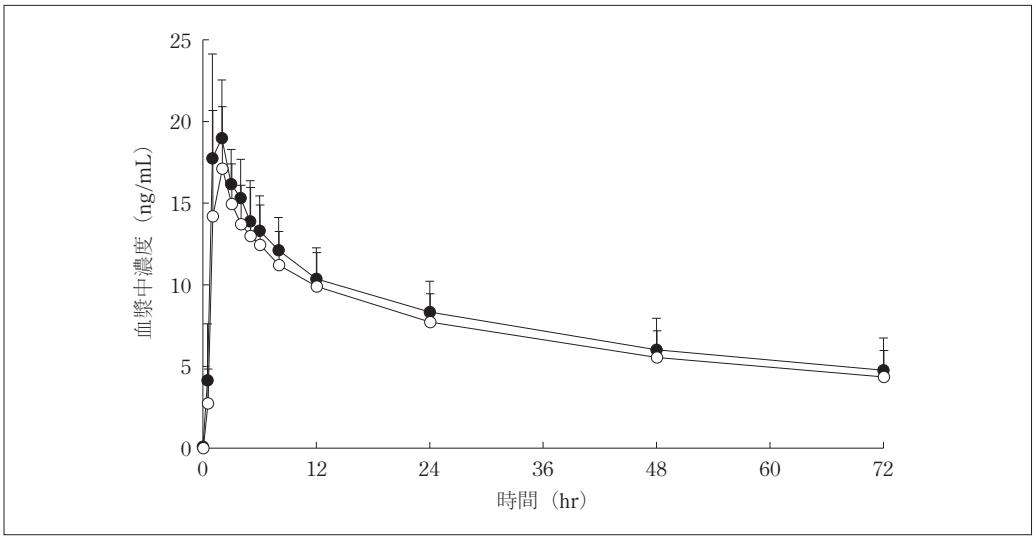


図 6　OD 錠（水あり服用試験）の試験製剤および標準製剤の血漿中アリピプラゾール平均濃度推移
（n＝16，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 9　OD 錠（水あり服用試験）の薬物動態パラメータ

項目		試験製剤	標準製剤
AUC_{72}	（ng・hr/mL）	526.3 ± 116.4	570.6 ± 132.7
Cmax	（ng/mL）	18.863 ± 3.286	21.355 ± 3.468
tmax	（hr）	1.81 ± 1.05	1.63 ± 0.81
$t_{1/2}$	（hr）	57.8 ± 20.9	58.1 ± 20.3
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	928 ± 405	1022 ± 470
MRT_{72}	（hr）	28.21 ± 2.05	28.15 ± 2.19
kel	（/hr）	0.01326 ± 0.00397	0.01322 ± 0.00403

n＝16，平均値 ± 標準偏差

Ⅲ．試 験 結 果

1．同等性および安全性評価対象例

治験薬を投与した被験者数と同等性評価対象被験者数は，**表 6** の通りであった。

普通錠の試験（試験 A）では，1 例（被験者番号 102）で第Ⅱ期の試験製剤投与前に血漿中濃度が観測され，その濃度が当該被験者の Cmax の 5%を超えたため，FDA ガイダンスを参考に，当該被験者を除外した 15 例を同等性の評価対象とした。

OD 錠の水なし服用試験（試験 B - ①）では，1 例（被験者番号 105）が自己都合により第Ⅱ期入所前に脱落となったため，試験を完了した 15 例を同等性の評価対象とした。

内用液の試験（試験 D）では，2 例（被験者番号 105，113）が自己都合により第Ⅰ期投与後および第Ⅱ期入所前に脱落となったため，試験を完了した 14 例を同等性の評価対象とした。

なお，安全性の評価は投与した全被験者を評価対象とした。

2．血漿中アリピプラゾール濃度の解析結果

A．普 通 錠

被験者 15 例を解析対象とし，各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移を**図 1** に，その平均濃度推移を**図 2** に示す。また，薬物動態パラメータを**表 7** に示す。

B- ①．OD 錠（水なし服用試験）

被験者 15 例を解析対象とし，各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移を**図 3** に，その平均濃度推移を**図 4** に示す。また，薬物動態パラメータを**表 8** に示す。

B- ②．OD 錠（水あり服用試験）

被験者 16 例を解析対象とし，各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移を**図 5** に，その平均濃度

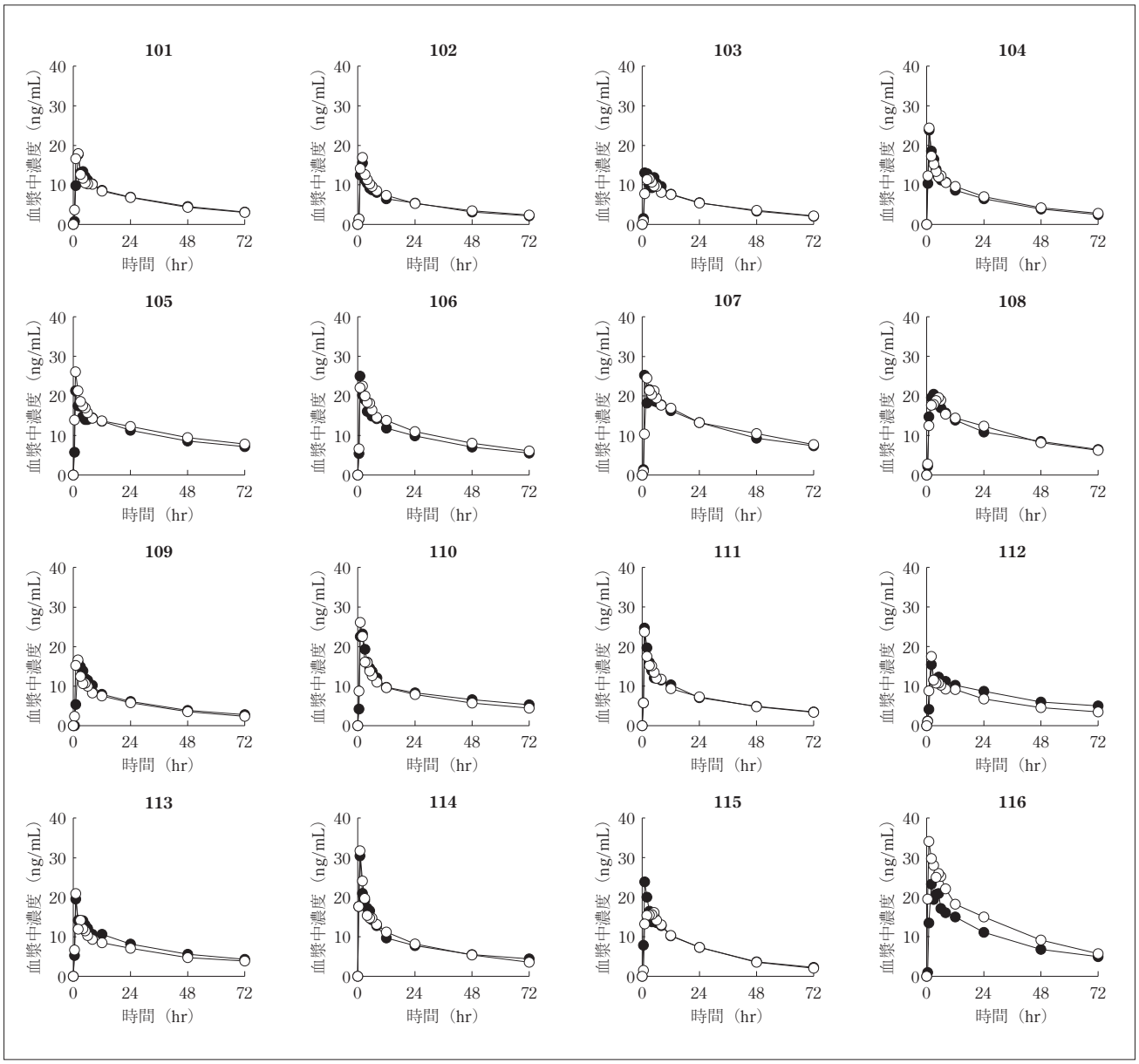


図 7 散剤の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移
（―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

推移を**図 6** に示す。また，薬物動態パラメータを**表 9** に示す。

C. 散　　剤

被験者 16 例を解析対象とし，各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移を**図 7** に，その平均濃度推移を**図 8** に示す。また，薬物動態パラメータを**表 10** に示す。

D. 内 用 液

被験者 14 例を解析対象とし，各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移を**図 9** に，その平均濃度推移を**図 10** に示す。また，薬物動態パラメータを**表 11** に示す。

3. 生物学的同等性の評価

各試験の試験製剤と標準製剤の AUC_{72} および Cmax の対数変換値について，平均値の差およびその 90％信頼区間を**表 12** に示す。また，両製剤の AUC_{∞}，MRT_{72} および kel は対数変換値，tmax は未変換値について，平均値の差および平均値の検定結果を**表 13** に示す。

生物学的同等性評価パラメータの AUC_{72} および Cmax について，対数変換値の平均値の差の 90％信頼区間は，いずれも log（0.80）～ log（1.25）の範囲内であった。

なお，参考パラメータである AUC_{∞}，MRT_{72}，

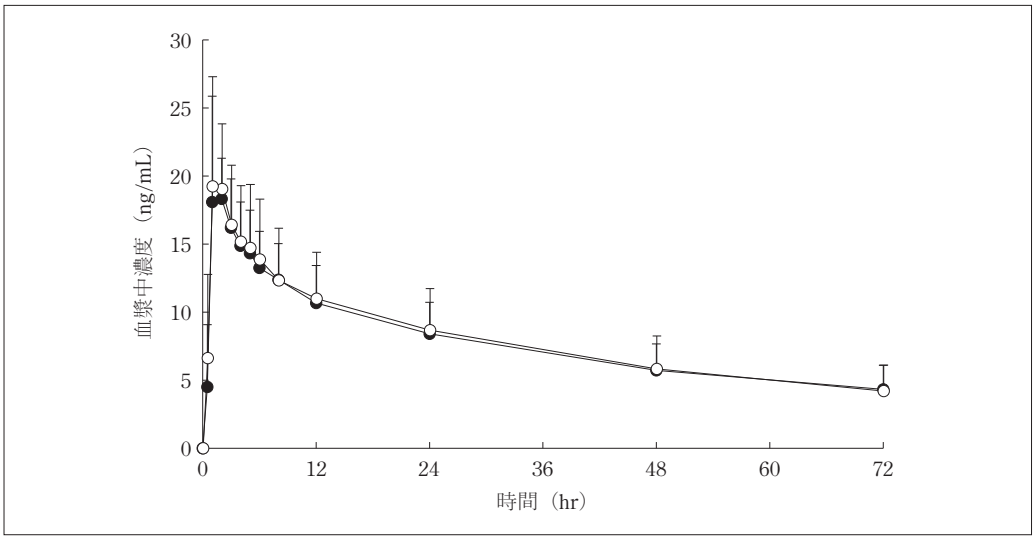


図 8　散剤の試験製剤および標準製剤の血漿中アリピプラゾール平均濃度推移
（n＝16，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 10　散剤の薬物動態パラメータ

項目		試験製剤	標準製剤
AUC_{72}	（ng・hr/mL）	575.2 ± 195.9	562.4 ± 151.2
Cmax	（ng/mL）	21.887 ± 5.940	21.165 ± 4.642
tmax	（hr）	2.00 ± 1.32	1.50 ± 0.63
$t_{1/2}$	（hr）	45.59 ± 11.91	47.93 ± 12.85
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	875 ± 382	885 ± 332
MRT_{72}	（hr）	27.12 ± 1.94	27.41 ± 2.10
kel	（/hr）	0.01621 ± 0.00433	0.01551 ± 0.00433

n＝16，平均値 ± 標準偏差

kel および tmax の検定の結果，OD 錠の水あり服用試験（試験 B-②）および内用液（試験 D）で，AUC_{∞}の両製剤の平均値間に有意差（α ＝0.05）を認めた。いずれも，平均値の差の 90％信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり，問題となる差ではないと考えた。なお，上記以外では，両製剤の平均値間に有意差（α ＝0.05）を認めなかった。

以上より，いずれの試験も試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定された。

4. 安全性の評価

A. 普 通 錠

アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」群で 16 例中 1 例（2 件）に，エビリファイ®錠 3 mg 群で 16 例中 1 例（1 件）に有害事象が認められた。これらのうち，アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」投与の悪心（1 件），嘔吐（1 件）は治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。

いずれも処置することなく回復しており臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を**表 14** に示す。

B-①. OD 錠（水なし服用試験）

アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」群で 15 例中 2 例（2 件）に有害事象が認められた。これらは，悪心（1 件）および起立性低血圧（1 件）で，治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。起立性低血圧は処置を要したが，悪心は処置することなく回復しておりいずれも臨床上問題はないと判断された。エビリファイ®OD 錠 3 mg 群では有害事象は認められなかった。有害事象の一覧を**表 15** に示す。

B-②. OD 錠（水あり服用試験）

アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」群で 16 例中 2 例（2 件）に，エビリファイ®OD 錠 3 mg 群で 16 例中 3 例（3 件）に有害事象が認められた。

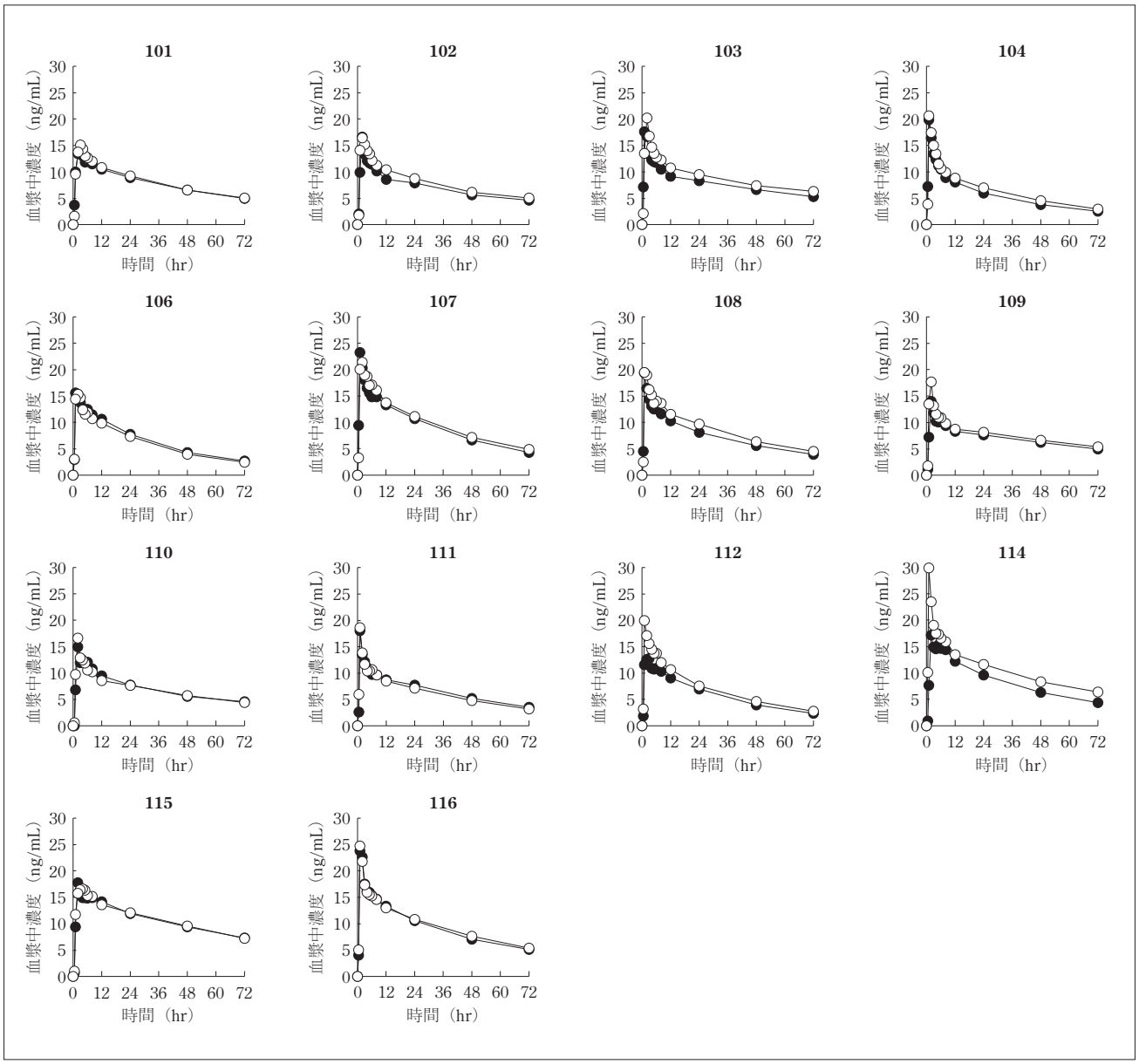


図 9 内用液の試験製剤および標準製剤の各被験者の血漿中アリピプラゾール濃度推移
（―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

これらはすべて悪心で，治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。いずれも処置することなく回復しており臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を**表 16** に示す。

C. 散　　剤

アリピプラゾール散 1%「トーワ」群で 16 例中 1 例（1 件）に，エビリファイ®散 1%群で 16 例中 3 例（3 件）に有害事象が認められた。これらはすべて悪心で，治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。いずれも処置することなく回復しており臨床上問題はないと判断された。有害事象の一覧を**表 17** に示す。

D. 内 用 液

アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」群で 15 例中 1 例（3 件）に有害事象が認められた。これらは，悪心（1 件），悪寒（1 件），頭痛（1 件）ですべて治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判定された。悪心，悪寒は仰臥位安静の処置を行い，頭痛は処置することなくいずれも回復しており臨床上問題はないと判断された。エビリファイ®内用液 0.1%群では有害事象は認められなかった。有害事象の一覧を**表 18** に示す。

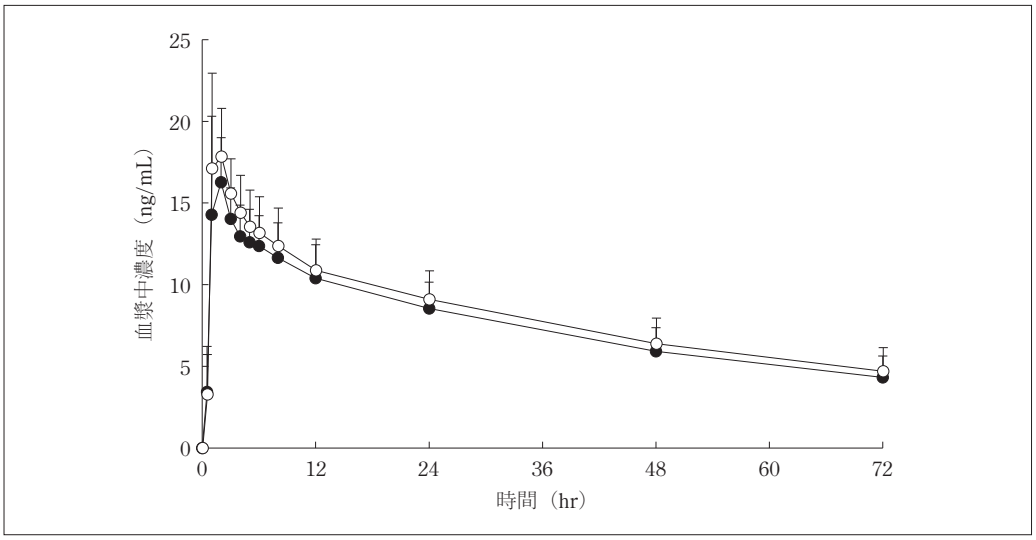


図 10　内用液の試験製剤および標準製剤の血漿中アリピプラゾール平均濃度推移
（n＝14，平均値＋標準偏差，―○―：試験製剤，―●―：標準製剤）

表 11　内用液の薬物動態パラメータ

項目		試験製剤	標準製剤
AUC_{72}	（ng・hr/mL）	593.1 ± 114.4	552.8 ± 103.8
Cmax	（ng/mL）	19.460 ± 3.991	17.466 ± 3.287
tmax	（hr）	1.79 ± 0.89	1.64 ± 0.74
$t_{1/2}$	（hr）	51.50 ± 15.46	51.26 ± 15.97
AUC_{∞}	（ng・hr/mL）	965 ± 285	894 ± 261
MRT_{72}	（hr）	28.53 ± 2.00	28.50 ± 2.06
kel	（/hr）	0.01462 ± 0.00437	0.01483 ± 0.00467

n＝14，平均値 ± 標準偏差

表 12　生物学的同等性評価パラメータの対数変換値の平均値の差およびその 90%信頼区間

試験	剤形	投与方法	パラメータ	AUC_{72}	C max
A	普通錠	水あり	平均値の差	log（0.9969）	log（1.0005）
			90%信頼区間	log（0.9643）～log（1.0306）	log（0.9215）～log（1.0863）
B	OD 錠	水なし	平均値の差	log（0.9730）	log（0.9587）
			90%信頼区間	log（0.9276）～log（1.0206）	log（0.8859）～log（1.0374）
		水あり	平均値の差	log（0.9255）	log（0.8810）
			90%信頼区間	log（0.8884）～log（0.9642）	log（0.8015）～log（0.9682）
C	散剤	水あり	平均値の差	log（1.0058）	log（1.0226）
			90%信頼区間	log（0.9583）～log（1.0556）	log（0.9492）～log（1.1017）
D	内用液	水あり	平均値の差	log（1.0712）	log（1.1126）
			90%信頼区間	log（1.0266）～log（1.1178）	log（1.0254）～log（1.2071）

表 13 参考パラメータの平均値の差および平均値の検定結果

試験	剤形	投与方法	パラメータ	AUC_{∞}	MRT_{72}	kel	tmax
A	普通錠	水あり	平均値の差	log（0.9698）	log（0.9923）	log（1.0570）	0.0170
			平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
B	OD 錠	水なし	平均値の差	log（0.9508）	log（1.0006）	log（1.0161）	− 0.0144
			平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		水あり	平均値の差	log（0.9211）	log（1.0026）	log（1.0044）	0.1154
			平均値の検定	$p < 0.05$	N.S.	N.S.	N.S.
C	散剤	水あり	平均値の差	log（0.9746）	log（0.9896）	log（1.0484）	0.3333
			平均値の検定	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
D	内用液	水あり	平均値の差	log（1.0762）	log（1.0012）	log（0.9909）	0.0870
			平均値の検定	$p < 0.05$	N.S.	N.S.	N.S.

N.S.：有意差なし（$\alpha = 0.05$）

表 14 普通錠の有害事象の一覧

投与薬剤	被験者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」	106	悪心	軽度	非重篤	関連あり
		嘔吐	軽度	非重篤	関連あり
エビリファイ®錠 3 mg	106	擦過傷（額部, 鼻根部，右下顎，右手関節部，右膝）	中等度	非重篤	関連なし

表 15 OD 錠（水なし服用試験）の有害事象の一覧

投与薬剤	被検者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」	112	悪心	軽度	非重篤	関連あり
	116	起立性低血圧	中等度	非重篤	関連あり

表 16 OD 錠（水あり服用試験）の有害事象の一覧

投与薬剤	被検者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」	104	悪心	軽度	非重篤	関連あり
	106	悪心	軽度	非重篤	関連あり
エビリファイ®OD 錠 3 mg	104	悪心	軽度	非重篤	関連あり
	105	悪心	軽度	非重篤	関連あり
	106	悪心	軽度	非重篤	関連あり

Ⅳ. 服用感アンケートおよび崩壊時間測定

1. 対象および方法

OD 錠の水なし服用試験（試験 B - ①），散剤の試験（試験 C）および内用液の試験（試験 D）において，治験薬が投与された被験者を対象として，治験薬の服用感に関するアンケート調査（OD 錠の試験では口腔内崩壊錠の崩壊時間測定）を実施した。アンケートの調査項目については OD 錠では**表 19** の 5 項目，散剤では**表 20** の 4 項目，内用液では**表 21** の 4 項目とし，それぞれについて Visual Analogue Scale（VAS）を用いた方法と選択方式の

表 17　散剤の有害事象の一覧

投与薬剤	被検者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アリピプラゾール散 1%「トーワ」	104	悪心	軽度	非重篤	関連あり
エビリファイ®散 1%	105	悪心	軽度	非重篤	関連あり
	106	悪心	軽度	非重篤	関連あり
	107	悪心	軽度	非重篤	関連あり

表 18　内用液の有害事象の一覧

投与薬剤	被検者番号	有害事象名	程度	重篤性	因果関係
アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」	113	悪心	中等度	非重篤	関連あり
		悪寒	中等度	非重篤	関連あり
		頭痛	軽度	非重篤	関連あり

表 19　OD 錠の服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS（0 ～ 100）	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい	
崩壊時の味	悪い～良い	**苦　み**：感じない，わずかに苦い，苦い，苦すぎる **甘　み**：感じない，わずかに甘い，甘い，甘すぎる **清涼感**：感じない，わずかにある，ある，強い
服用後の後味	悪い～良い	**苦　み**：感じない，わずかに苦い，苦い，苦すぎる **甘　み**：感じない，わずかに甘い，甘い，甘すぎる **清涼感**：感じない，わずかにある，ある，強い
ざらつき感	気になる～気にならない	違和感なく飲み込める，粉っぽい，舌ざわりが悪い，喉につまる感じ，その他
崩壊性	悪い～良い	すぐ崩れる，崩れやすい，やや崩れにくい，なかなか崩れない

表 20　散剤の服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS（0 ～ 100）	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい	
服用時の味	悪い～良い	**苦　み**：感じない，わずかに苦い，苦い，苦すぎる **甘　み**：感じない，わずかに甘い，甘い，甘すぎる
服用後の後味	悪い～良い	**苦　み**：感じない，わずかに苦い，苦い，苦すぎる **甘　み**：感じない，わずかに甘い，甘い，甘すぎる
ざらつき感	気になる～気にならない	違和感なく飲み込める，粉っぽい，舌ざわりが悪い，喉につまる感じ，その他

回答の二通りとした。VAS では長さ 100 mm の直線を用い，例えば「飲みやすさ」の場合，線の左端を「飲みにくい（0）」，右端を「飲みやすい（100）」として，服用時に感じた印象がどのあたりに位置するかを，直線に交差する線として被験者が記入した。この交点と直線の左端との距離を VAS スコアとして測定し，その平均値および標準偏差を求めた。崩壊時間測定は，口腔内に治験薬を入れてから崩壊するまでの時間を測定した。

表 21 内用液の服用感アンケートの調査項目

調査項目	VAS（0 ～ 100）	選択方式の回答
飲みやすさ	飲みにくい～飲みやすい	
服用時の味	悪い～良い	**苦　　み**：感じない，わずかに苦い，苦い，苦すぎる **甘　　み**：感じない，わずかに甘い，甘い，甘すぎる **すっぱさ**：感じない，わずかにすっぱい，すっぱい，とてもすっぱい
服用後の後味	悪い～良い	**苦　　み**：感じない，わずかに苦い，苦い，苦すぎる **甘　　み**：感じない，わずかに甘い，甘い，甘すぎる **すっぱさ**：感じない，わずかにすっぱい，すっぱい，とてもすっぱい
残存感	残る～残らない	特に残存感はない，口の中に残った感じ，のどにつまった感じ，水がほしい，口やのどにしびれや刺激感が残る

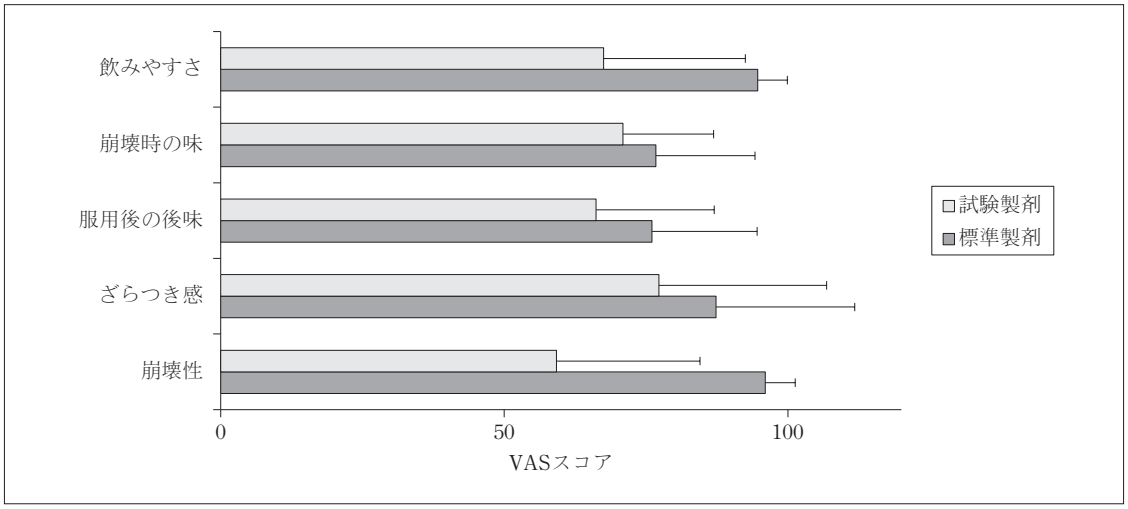


図 11 OD 錠の服用感アンケート集計結果（VAS，試験製剤 n = 15，試験製剤 n = 16，平均値＋標準偏差）

2. アンケート結果

B- ①. 水なし服用試験

服用感アンケートの VAS スコアの集計結果を**図 11** に，選択方式の集計結果を**図 12** に示す。VAS による調査では，試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がおおむね 50 以上と好印象であった。また，選択方式による調査では，苦みに関する崩壊時の味や服用後の後味について，試験製剤および標準製剤ともに「感じない」との回答が多かった。また，甘みに関する崩壊時の味ついて，試験製剤においては「甘い」，標準製剤においては「わずかに甘い」との回答が多かった。崩壊性では試験製剤で「崩れやすい」との回答が多く，標準製剤で全例で「すぐ崩れる」との回答が得られ，ざらつき感では試験製剤および標準製剤ともに「違和感なく飲み込める」との回答が多く得られた。

≪崩壊時間測定結果≫

崩壊時間測定の結果を**図 13** に示す。崩壊時間の平均値は試験製剤が 23.6 秒，標準製剤が 4.1 秒であり，いずれも速やかに口腔内で崩壊した。

C. 散　　剤

服用感アンケートの VAS スコアの集計結果を**図 14** に，選択方式の集計結果を**図 15** に示す。VAS による調査では，試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がおおむね 70 以上と好印象であった。また，選択方式による調査では，苦みに関する崩壊時の味や服用後の後味について，試験製剤および標準製剤ともに「感じない」との回答が多かった。また，甘みに関する崩壊時の味や服用後の後味については「感じない」「わずかに甘い」との

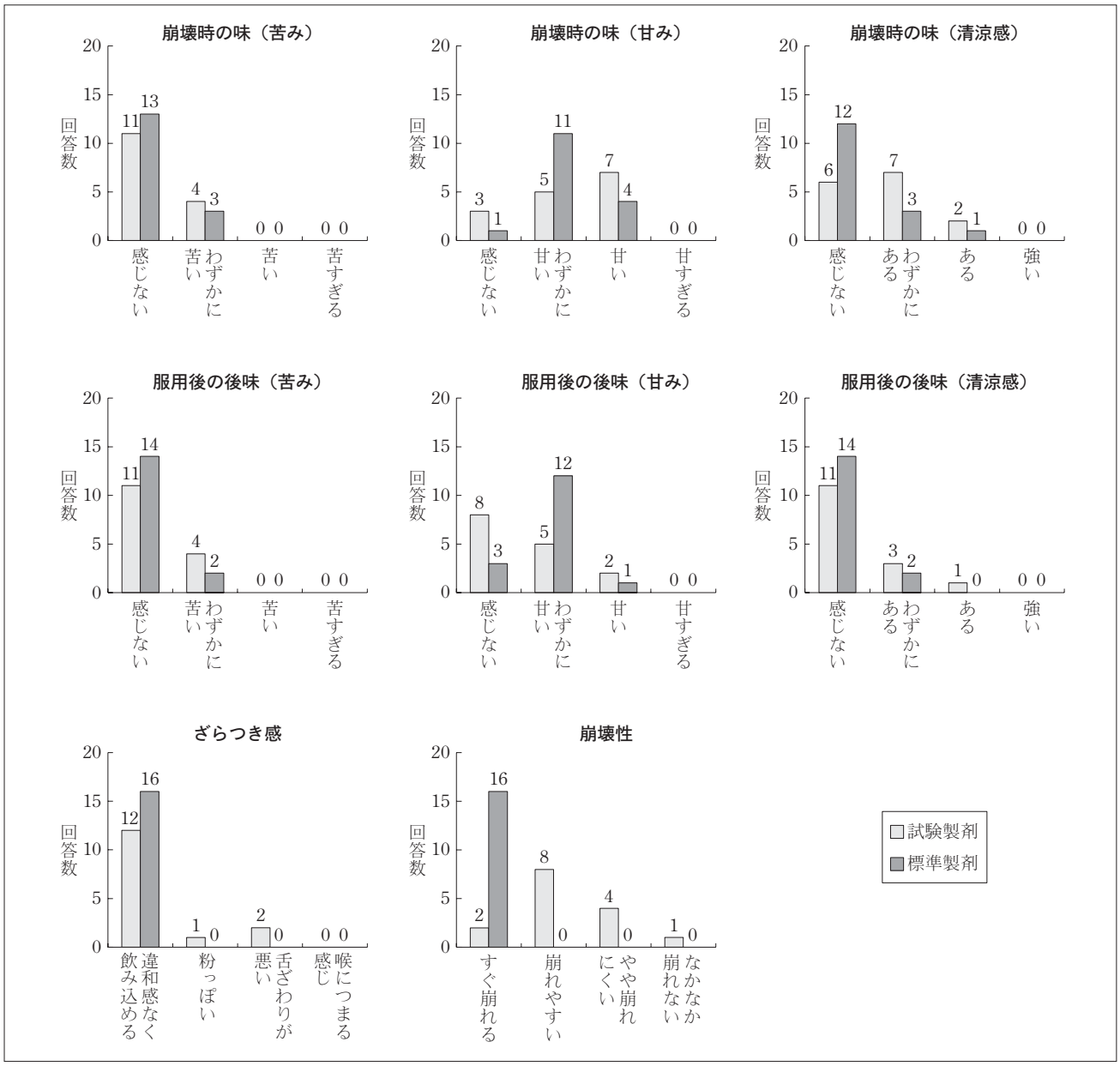


図 12　OD 錠の服用感アンケート集計結果（選択方式）

回答が多かった。ざらつき感では，試験製剤および標準製剤ともに「違和感なく飲み込める」回答が多く得られた。

D. 内 用 液

服用感アンケートの VAS スコアの集計結果を**図 16** に，選択方式の集計結果（一部重複回答，未回答あり）を**図 17** に示す。VAS による調査では，試験製剤および標準製剤ともにそのスコアの平均値がおおむね 50 以上と好印象であった。また，選択方式による調査（一部重複回答あり）では，苦みに関する服用時の味や服用後の後味について，試験製剤および標準製剤ともに「感じない」「わずかに苦

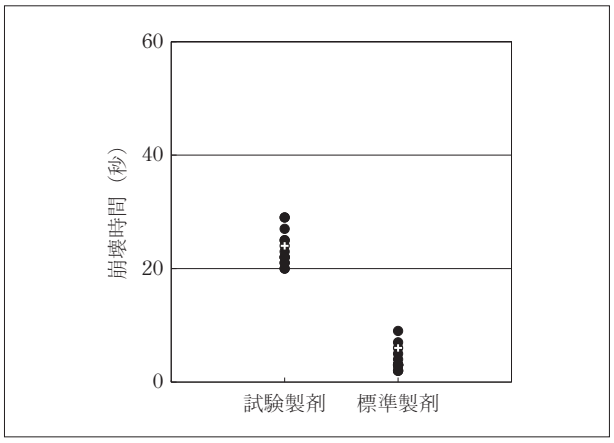


図 13　OD 錠の崩壊時間測定結果（試験製剤 n＝15，標準製剤 n＝16）

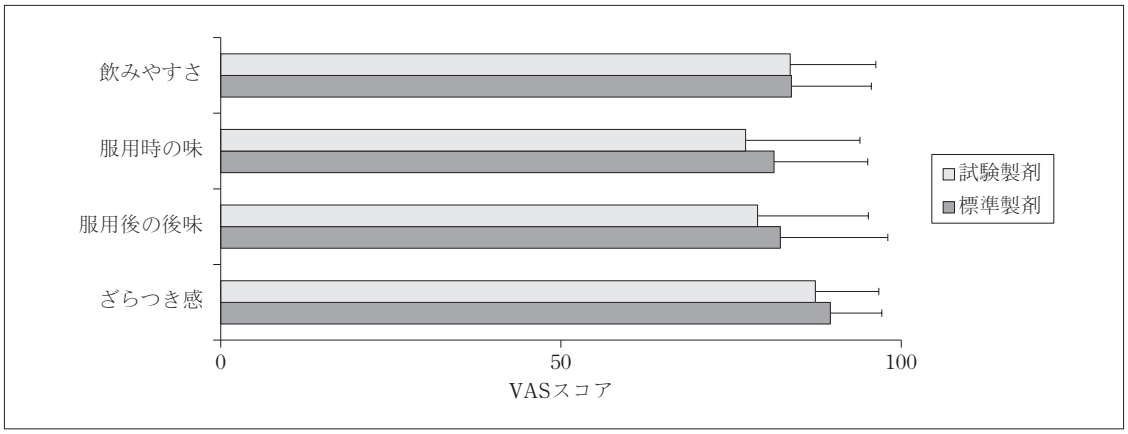


図 14 散剤の服用感アンケート集計結果（VAS，n＝16，平均値＋標準偏差）

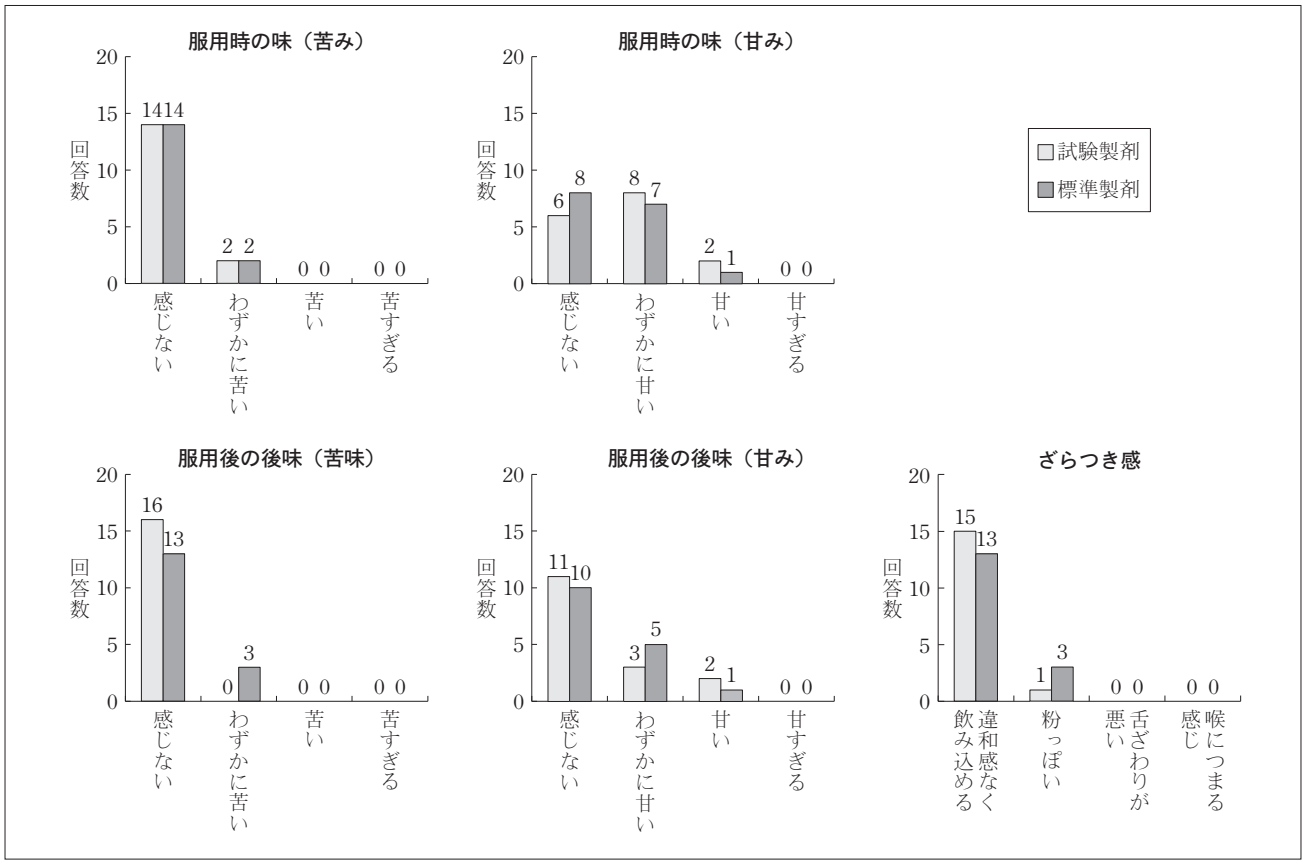


図 15 散剤の服用感アンケート集計結果（選択方式）

い」との回答が半数以上であった。また，甘みに関する服用時の味や服用後の後味について，試験製剤および標準製剤ともに「わずかに甘い」との回答が多かった。

Ⅵ. 考察および結論

アリピプラゾール錠 3 mg「トーワ」とエビリファイ®錠 3 mg，アリピプラゾール OD 錠 3 mg「トーワ」とエビリファイ®OD 錠 3 mg，アリピプラゾール散 1%「トーワ」とエビリファイ®散 1%，アリピプラゾール内用液 3 mg 分包「トーワ」とエビリファイ®内用液 0.1%の生物学的同等性を評価するため，同等性試験ガイドラインに従い日本人の健康成人男性に 2 剤 2 期のクロスオーバー法で単回経口投与したところ，生物学的同等性評価パラメータは生物学的同等性の判定基準に適合した。すべての

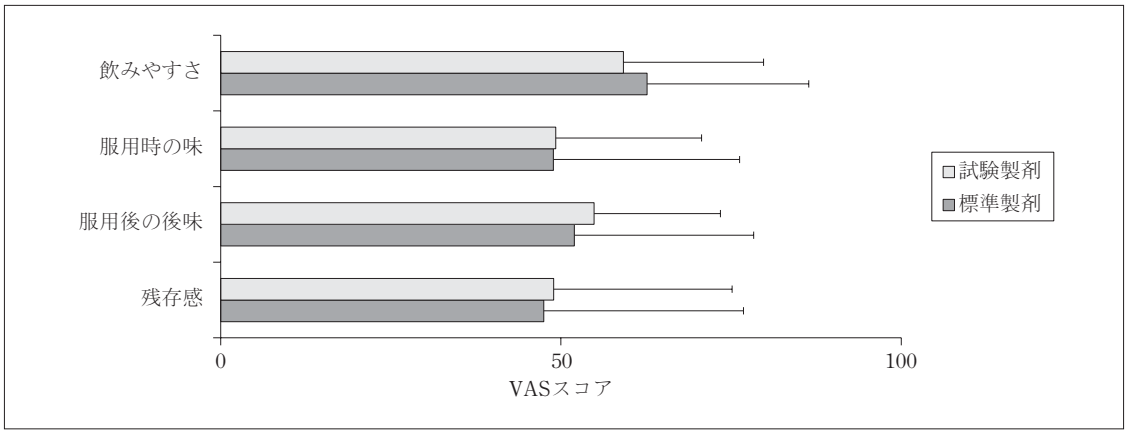


図 16　内用液の服用感アンケート集計結果（VAS，n＝16，平均値＋標準偏差）

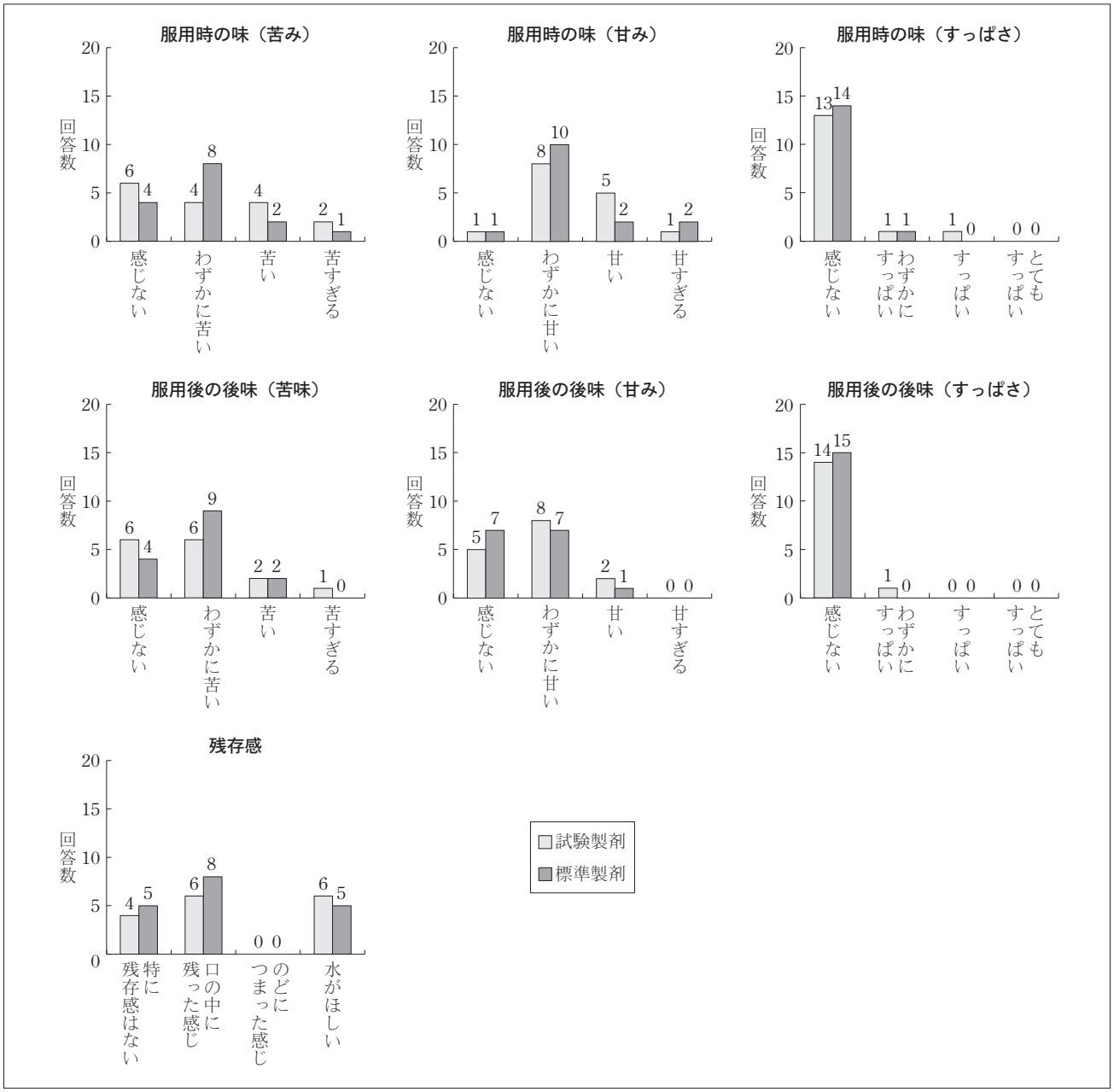


図 17　内用液の服用感アンケート集計結果（選択方式）

製剤において認められた有害事象はすべて臨床上問題ないと判断された。したがって，試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり，治療学的な同等性を保証できると考えられた。

また，アリピプラゾールOD錠3 mg「トーワ」は，RACTAB®技術を用いることで崩壊時間が30秒以内と速やかに口腔内で崩壊する製剤であり，服用感アンケートの結果でも違和感なく飲み込めるとの結果が得られた。このことから，アリピプラゾールOD錠3 mg「トーワ」は，飲みやすい製剤で，患者の服薬アドヒアランスの向上に貢献できると考えられた。

謝　　辞

本稿を終えるにあたり，薬物動態専門家として御監修を賜りました，新潟薬科大学薬学部 薬物動態学教室教授 上野和行先生に衷心より篤く御礼申し上げます。

参 考 文 献

1）高橋　栄：統合失調症．日大医誌 **71**：369-374，2012.
2）神庭瑠美子：開発中の抗精神病薬．Mebio **32**：75-81，2015.
3）菊池哲朗：アリピプラゾールの研究開発．臨床精神医学 **44**：959-964，2015.
4）エビリファイ®錠1 mg，3 mg，6 mg，12 mg，散1%の医薬品添付文書〔2016年9月改訂（第17版）〕（大塚製薬株式会社）.
5）エビリファイ®OD錠3 mg，6 mg，12 mg，24 mgの医薬品添付文書〔2016年9月改訂（第7版）〕（大塚製薬株式会社）.
6）エビリファイ®内用液0.1%の医薬品添付文書〔2016年9月改訂（第11版）〕（大塚製薬株式会社）.
7）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，平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号にて一部改正）。
8）奥田　豊：RACTAB®技術を活用したOD錠の製剤設計．薬剤学 **71**：21，2011.
9）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令〔平成9年3月27日 厚生省令第28号（平成15年6月12日 厚生労働省令第106号，平成16年12月21日 厚生労働省令第172号，平成18年3月31日 厚生労働省令第72号，平成20年2月29日厚生労働省令第24号，平成24年12月28日厚生労働省令第161号にて一部改正）〕。