

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験

2.7.1.2.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ（米国：CN138-016 試験（添付資料番号 5.3.1.1-1））

健康成人を対象に、アリピプラゾール 2 mg 静脈内投与を対照としてアリピプラゾール 5 mg 経口投与時及びアリピプラゾール 5 mg 筋肉内投与時の絶対的バイオアベイラビリティを推定した。

試験デザイン：

本試験は、18 例の健康成人男女を対象とした非盲検、無作為化、3 期 3 処置の交叉試験である。投与法 A はアリピプラゾール静注用製剤 2 mg の単回定速静脈内投与（2 mg/15 分）、投与法 B はアリピプラゾール市販（予定）5 mg 錠 1 錠の単回経口投与、投与法 C はアリピプラゾール筋注製剤 5 mg の単回筋肉内投与とし、各投与法の投与順序が異なる 6 種類の群を設定した。各群に各被験者を無作為に割り付け、その順序に従って各投与法での投与を行った。各投与間の休薬期間は 21 日間以上とした。採血は投与後 384 時間まで行い、アリピプラゾール及び OPC-14857 の血漿中濃度を測定し、モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。また、経口投与時並びに筋肉内投与時の絶対的バイオアベイラビリティを推定するために、用量補正をした AUC_{∞} 及び AUC_t の対数値を用いて分散分析を行い、静脈内投与時に対する経口投与時並びに筋肉内投与時の AUC_{∞} 及び AUC_t の幾何平均の比と 90% 信頼区間を求めた。

結果：

3 投与法を全て投与できた被験者は、13 例であった。

アリピプラゾールの t_{max} の中央値は経口投与時と筋肉内投与時とで同様の値（それぞれ 2.75, 3.00 時間）であり、 $t_{1/2,z}$ の平均値は投与経路間で違いはみられなかった（静脈内：98.8 時間、経口：103.4 時間、筋肉内：91.8 時間）。表 2.7.1-9 に用量補正したアリピプラゾールの薬物動態パラメータを示した。用量補正した AUC_{∞} の比から、経口投与時及び筋肉内投与時の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.8663 及び 1.0105 と推定された。筋肉内投与時の用量補正した AUC_{2hr} は経口投与時の値に比べ 90% 以上高い値を示したことから、筋肉内投与時の吸収速度は経口投与時よりも速いと考えられた。

活性代謝物 OPC-14857 については、静脈内投与時にはほとんどの被験者で定量下限（1 ng/mL）未満であった。経口投与時と筋肉内投与時の C_{max} はほぼ同じであったが（それぞれの幾何平均値：1.97, 2.02 ng/mL）、経口投与時に比べ筋肉内投与時で AUC_t は高く（それぞれの幾何平均値：264, 317 ng·hr/mL）、また t_{max} は遅延した（それぞれの中央値：60, 72 時間）。

表 2.7.1-9 用量補正したアリピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与法	用量補正後 調整済幾何平均	用量補正後幾何平均の比	
			種類	点推定 (90%信頼区間)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	A	305	-	-
	B	265	B/A	0.8663 (0.7928, 0.9465)
	C	309	C/A	1.0105 (0.9277, 1.1007)
AUC _t (ng·hr/mL)	A	223	-	-
	B	227	B/A	1.0202 (0.9335, 1.1149)
	C	266	C/A	1.1953 (1.0972, 1.3021)
C _{max} (ng/mL)	B	3.9	-	-
	C	4.64	C/B	1.1897 (0.9746, 1.4522)
AUC _{2hr} (ng·hr/mL)	B	3.37	-	-
	C	6.42	C/B	1.9037 (1.5373, 2.3575)

投与法：A=単回定速静脈内投与（アリピプラゾール 2 mg,（静注用製剤, 4 mg/バイアル））

B=単回経口投与（アリピプラゾール 5 mg（市販（予定）5 mg 錠））

C=単回筋肉内投与（アリピプラゾール 5 mg（筋注製剤, 15 mg/バイアル））

<治験総括報告書（CN138-016 試験）（添付資料番号：5.3.1.1-1）シノプシス 4 ページの表から作成>

結論：

アリピプラゾール 5 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 0.8663 であることから、アリピプラゾールは経口投与後の吸収がほぼ完全であり、初回通過効果も小さいことが示唆された。また、アリピプラゾール 5 mg 筋肉内投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 1.0105 であり、投与 2 時間までの吸収速度は 5 mg 経口投与時に比べ速いことが示された。

2.7.1.2.1.2 相対的バイオアベイラビリティ（米国：31-96-203 試験（添付資料番号 5.3.1.1-2））

健康成人を対象に、アリピプラゾールのエタノール溶液剤反復投与後の体内動態及び安全性の検討、並びにアリピプラゾールの錠剤を対照としたカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティの推定を行った。

試験デザイン：

本試験は健康成人男子を対象とし、2 期に分けて実施した。第 1 期の試験は、非盲検、ステップアップ法にて、アリピプラゾールのエタノール溶液剤 1 mg, 5 mg, 10 mg 及び 20 mg を各 3 例に空腹下反復経口投与した（ただし、20 mg については、10 mg の安全性の結果に基づき実施されなかった）。第 2 期の試験は、第 1 期とは異なる 6 例の被験者を対象とし、非盲検、無作為化、2 期 2 処置の交叉デザインにて、アリピプラゾール錠剤（10 mg 錠×2 錠）を対照に、カプセル剤（20 mg カプセル×1 カプセル）を単回経口投与した。各投与間の休薬期間は 5 日間とした。いずれの期においても採血は投与後 288 時間まで行い、アリピプラゾールの血漿中濃度を測定した。また、投与後 48 時間までの尿を採取し、尿中のアリピプラゾール及びその代謝物（OPC-14857, DM-1451, OPC-3373, DCP, OPC-1533）を測定した。モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。

結果：

表 2.7.1-10 にアリピプラゾールの薬物動態パラメータを示した。エタノール溶液剤 1 mg 投与後の血漿中濃度は、ほとんど全ての時点で定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。エタノール溶液剤 5, 10 mg 投与後の $C_{\max}$, AUC_{∞} は、用量増加に従い増加した。また、錠剤の AUC_{∞} は、用量で補正するとエタノール溶液剤と同程度であった。カプセル剤及び錠剤投与時の $t_{\max}$ はエタノール溶液剤投与時と同様であったことから、アリピプラゾールの吸収は溶出速度が律速でないと考えられた。カプセル剤と錠剤の $t_{\max}$ 及び $C_{\max}$ は同程度であったが、カプセル剤の AUC_{∞} は錠剤の AUC_{∞} の 74.1%であったことから、両製剤で吸収速度は同程度であるが、カプセル剤の方が吸収量が少ないことが示唆された。アリピプラゾールの尿中排泄率は 0.1%未満で、低い腎クリアランスを示した。

表 2.7.1-10 アリピプラゾールの薬物動態パラメータ

剤形		エタノール溶液剤		錠剤	カプセル剤
用量		5 mg	10 mg	20 mg	20 mg
被験者数		3	3	6	6
$C_{\max}$ (ng/mL)	算術平均	32.28	52.86	78.54	72.40
	標準偏差	12.80	30.69	16.82	25.44
$t_{\max}$ (hr)	算術平均	5.0	4.3	4.5	4.0
	標準偏差	3.0	4.9	2.8	2.3
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	算術平均	1492	2194	4212	3127
	標準偏差	156	1493	1180	932
$V_z/F/BW$ (L/kg)	算術平均	2.65	3.12	5.97	8.14
	標準偏差	0.09	1.32	3.09	5.62
$CL/F/BW$ (mL/hr/kg)	算術平均	47.1	73.8	62.8	86.8
	標準偏差	7.6	41.8	22.8	37.8
$t_{1/2,z}$ (hr)	算術平均	39.47	31.68	73.37	70.45
	標準偏差	5.13	9.04	48.35	42.83
Ae_{48hr} (μ g)	算術平均	0.55	1.30	2.72	0.58
	標準偏差	0.51	0.40	6.67	1.42
fe_{48hr} (%)	算術平均	0.011	0.013	0.014	0.003
	標準偏差	0.010	0.004	0.033	0.007
CL_r/BW (mL/hr/kg)	算術平均	0.0088	0.0129	0.0141	0.0034
	標準偏差	0.0080	0.0019	0.0346	0.0083
$C_{\max}$ 比	算術平均	---	---	---	0.926
	標準偏差	---	---	---	0.260
AUC_{∞} 比	算術平均	---	---	---	0.741
	標準偏差	---	---	---	0.086

< 治験総括報告書（31-96-203 試験）（添付資料番号 5.3.1.1-2）56～57 ページの表（Table 6.5-1）から抜粋 >

結論：

錠剤を対照としたカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは 74.1%であった（ AUC_{∞} より算出）。また、エタノール溶液剤 5, 10 mg 投与後の $C_{\max}$, AUC_{∞} は、用量増加に従い増加し、エタノール溶液剤と錠剤の用量補正した AUC_{∞} は同程度の値を示した。エタノール溶液剤と錠剤及びカプセル剤の $t_{\max}$ は類似しており、アリピプラゾールの吸収は溶解律速ではないことが示唆された。

2.7.1.2.1.3 市販予定製剤での食事の影響（日本：031-01-001 試験；031-03-001PK（添付資料番号 5.3.1.1-3, 5.3.1.1-4））

健康成人男子を対象として、市販予定製剤であるアリピプラゾール 3 mg 錠あるいは 1% 散 300 mg の単回投与後の血漿中動態に及ぼす食事の影響を検討した。

試験デザイン：

本試験は 2 種類の製剤（3 mg 錠, 1% 散）のそれぞれにつき 14 例の健康成人男子を対象とした、2 期 2 処置による非盲検交叉試験として実施した。アリピプラゾール 3 mg 錠あるいは 1% 散 300 mg を空腹下あるいはメランダー食に準拠した医療機関の基準食摂取後 30 分以内にそれぞれ単回投与した。35 日間の休薬期間を経た後、交叉法にて用法を反転し投与した。採血は投与後 168 時間まで行い、アリピプラゾールの血漿中濃度を測定した。モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。

アリピプラゾールの「申請前相談（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日）」において、“031-90-001a（添付資料番号 5.3.3.1-1）試験結果と同様な 72 時間時点までの比較データを提示し、食事の影響がないことを併せて説明すること”との指摘があったことに基づき、追加解析として AUC_{72hr} の算出及びその記述統計量を算出した。

結果：

3 mg 錠あるいは 1% 散 300 mg を投与した時のアリピプラゾールの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12 に示した。

表 2.7.1-11 アリピプラゾール 3 mg 錠の空腹下あるいは食後投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	処置	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
C_{max} (ng/mL)	空腹下	12	14.066	2.219	9.73	13.500	18.40
	食後	12	14.068	2.028	11.59	13.315	16.79
	比*		1.02429	0.23765	0.8020	0.94461	1.5920
t_{max} (hr)	空腹下	12	2.83	1.19	2.0	2.00	5.0
	食後	12	3.75	2.67	2.0	3.00	12.0
	差 (%)**		35.417	53.509	-40.00	50.00	140.00
AUC_{168hr} (ng·hr/mL)	空腹下	12	719.74	177.50	497.2	722.78	1105.3
	食後	12	782.88	156.96	562.2	780.04	1088.0
	比*		1.10466	0.13445	0.8733	1.12302	1.3902
$t_{1/2,z}$ (hr)	空腹下	12	70.85	23.27	44.0	64.49	112.3
	食後	12	65.75	18.01	45.9	63.32	103.7

比*：食後投与の空腹下投与に対する割合（〔食後〕 / 〔空腹下〕）

差 (%)**：食後投与の空腹下投与からの差の空腹下投与に対する割合（{〔食後〕 - 〔空腹下〕} / 〔空腹下〕）

< 治験総括報告書（031-01-001 試験）（添付資料番号 5.3.1.1-3）シノプシス v ページの表から作成 >

3 mg 錠の場合、 C_{max} については、食後投与時の空腹下投与時に対する幾何平均の比は約 1.0、幾何平均の比の 90% 信頼区間は 0.9136～1.1313 と同程度であった。 AUC_{168hr} については、食後投与時の空腹下投与時に対する幾何平均の比は約 1.1、幾何平均の比の 90% 信頼区間は 1.0523～

1.1716 で、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に定められた許容域（0.8～1.25）の範囲内であった。 $t_{\max}$ の食後投与時の空腹下投与時からの平均の差の割合は約 35%で、食後投与で $t_{\max}$ が延長していたが、平均の差の割合の 90%信頼区間は-8.29%～77.87%と大きい個体間差が認められ、食事の影響の有無を判定出来なかった。

表 2.7.1-12 アリピプラゾール 1%散の空腹下あるいは食後投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	処置	例数	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
$C_{\max}$ (ng/mL)	空腹下	14	13.726	2.127	9.39	14.105	17.00
	食後	14	12.080	1.820	9.72	11.775	15.65
	比*		0.88966	0.12721	0.6734	0.84951	1.1874
$t_{\max}$ (hr)	空腹下	14	3.07	1.49	2.0	2.00	6.0
	食後	14	4.71	1.14	3.0	5.00	8.0
	差 (%)**		74.524	56.623	-16.67	83.333	150.00
AUC_{168hr} (ng·hr/mL)	空腹下	14	669.57	163.12	369.3	700.59	843.2
	食後	14	705.59	165.31	443.1	781.01	913.6
	比*		1.06169	0.09731	0.9392	1.04592	1.2912
$t_{1/2,z}$ (hr)	空腹下	14	65.48	21.69	38.4	61.52	102.8
	食後	14	64.88	20.48	36.2	62.23	103.3

比*：食後投与の空腹下投与に対する割合（〔食後〕 / 〔空腹下〕）

差 (%)**：食後投与の空腹下投与からの差の空腹下投与に対する割合（{〔食後〕 - 〔空腹下〕} / 〔空腹下〕）

<治験総括報告書（031-01-001 試験）（添付資料番号 5.3.1.1-3）シノプシス vi ページの表から作成>

1%散の場合、 $C_{\max}$ については、食後投与時の空腹下投与時に対する幾何平均の比は約 0.9、幾何平均の比の 90%信頼区間は 0.8237～0.9436 と「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に定められた許容域（0.8～1.25）の範囲内であった。 AUC_{168hr} については、食後投与時の空腹下投与時に対する幾何平均の比は約 1.06、幾何平均の比の 90%信頼区間は 1.0139～1.1035 と食後投与の方がわずかに高い値を示した。また、 $t_{\max}$ の食後投与時の空腹下投与時からの平均の差の割合は約 75%、平均の差の割合の 90%信頼区間は 33.18%～73.79%であり、食後投与での $t_{\max}$ の延長が認められた。

なお追加解析における、空腹下及び食後投与の AUC_{72hr} の平均及び標準偏差は、それぞれ 473.89 ± 102.46 ng·hr/mL, 515.51 ± 86.37 ng·hr/mL（3 mg 錠）、 449.21 ± 88.33 ng·hr/mL, 466.26 ± 78.34 ng·hr/mL（1%散剤）であり、空腹下投与時よりも食後投与時でわずかに高値を示したが、その程度は AUC_{168hr} , AUC_t , AUC_{∞} と同程度であった。

結論：

市販予定の 3 mg 錠及び 1%散ともに、 $C_{\max}$ 及び AUC_{168hr} には食事の影響はみられなかった。 $t_{\max}$ については、3 mg 錠では個体間差が大きく、食事の影響の有無を判定することはできなかったが、1%散では食事による経口吸収の遅延（ $t_{\max}$ で 2 時間弱）がみられた。

2.7.1.2.1.4 海外市販製剤での食事（高脂肪食）の影響（米国：CN138-018 試験（添付資料番号 5.3.1.1-5））

健康成人を対象に、アリピプラゾールの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響について検討した。また、薬物動態における個体内変動についても検討した。

試験デザイン：

本試験は、45 例の健康成人男女を対象とした非盲検、無作為化、3 期 2 処置の交叉試験である。1 期には、海外で市販（予定）のアリピプラゾール 15 mg 錠を空腹下あるいは高脂肪食摂取後 5 分以内にそれぞれ単回投与し、2 期目には用法を反転し投与した。3 期目は 2 期目と同じ用法で投与を行った。各期の投与の間は 21 日間以上の休薬期間を設定した。採血は投与後 384 時間までを行い、アリピプラゾール及びその代謝物 OPC-14857 の血漿中濃度を測定し、モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。統計解析は、1 期及び 2 期が完了したものを対象とした。

結果：

1 期及び 2 期の投与を両方受けたのは 39 例、3 期全ての投与を受けたのは 37 例であった。表 2.7.1-13 及び表 2.7.1-14 に、それぞれアリピプラゾール及び代謝物 OPC-14857 の薬物動態パラメータを示した。

表 2.7.1-13 アリピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与群	調整済 幾何平均	個体内変動	比較	幾何平均の比 点推定（90%信頼区間）
$C_{\max}$ (ng/mL)	A	51.70	0.180		
	B	57.21	0.143	B vs. A	1.1066 (1.0478, 1.1688)
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	A	3290.5	0.107		
	B	3895.4	0.076	B vs. A	1.1838 (1.1425, 1.2266)

用法：A=空腹下におけるアリピプラゾール投与（N=58）

B=高脂肪食摂取後のアリピプラゾール投与（N=57）

<治験総括報告書（CN138-018 試験）（添付資料番号 5.3.1.1-5）シノプシス 3 ページの表から作成>

表 2.7.1-14 OPC-14857 の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与群	調整済 幾何平均	個体内変動	比較	幾何平均の比 点推定（90%信頼区間）
$C_{\max}$ (ng/mL)	A	6.88	0.097		
	B	7.65	0.107	B vs. A	1.112 (1.0685, 1.1566)
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	A	1432.5	0.115		
	B	1634.6	0.118	B vs. A	1.141 (1.0959, 1.1880)

用法：A=空腹下におけるアリピプラゾール投与（N=58）

B=高脂肪食摂取後のアリピプラゾール投与（N=57）

<治験総括報告書（CN138-018 試験）（添付資料番号 5.3.1.1-5）シノプシス 4 ページの表から作成>

アリピプラゾール及び OPC-14857 の $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} とともに、90%信頼区間が事前に設定した許容域（0.8～1.25）の範囲内に入っており、食事による影響は認められなかった。アリピプラゾー

ルの $t_{\max}$ の中央値は、空腹下、食後でそれぞれ 3.0 時間、6.0 時間と少し延長したが、 $t_{1/2,z}$ の算術平均は空腹下、食後でそれぞれ 75.3 時間、83.8 時間と同様の値を示した。OPC-14857 でも同様に、 $t_{\max}$ の中央値は食後で少し延長し（空腹下投与で 60 時間、食後投与で 72 時間）、 $t_{1/2,z}$ の算術平均は同様の値を示した（空腹下投与で 101.9 時間、食後投与で 118.3 時間）。アリピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} に対する個体内変動は、空腹下投与でそれぞれ約 18% 及び約 11%、食後投与でそれぞれ約 14% 及び約 8% であった。

結論：

海外にて市販（予定）のアリピプラゾール 15 mg 錠投与後のアリピプラゾール及び OPC-14857 の薬物動態に対する高脂肪食の影響は認められなかった（ $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} ）。

2.7.1.2.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験

2.7.1.2.2.1 通常製剤と経時変化製剤の PK 比較試験（日本：031-93-003 試験，031-94-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-01，5.3.1.2-02））

健康成人男子を対象として、██████████保存した錠剤（通常製剤）と █████°C █████% ██████████保存した錠剤（██████████を含む経時変化製剤）について、空腹下单回経口投与後の薬物動態を比較した。031-93-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-01）では全ての被験者が正常胃液酸性度であった。その後実施された 031-94-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-02）では低胃液酸性度の被験者を対象とした。

試験デザイン：

両試験とも、GA-test（胃液酸性度評価試験）により予め胃液酸性度を検査した被験者を対象とした非盲検、無作為化、2 期 2 処置の交叉試験である。031-93-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-01）では胃液酸性度による選択基準は設けず、12 例の健康成人男子を対象とした。031-94-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-02）では、低胃液酸性度を示す健康成人男子 12 例を目標例数としたが、低胃液酸性度を示す被験者が少数であったため、予め定めた最少例数である 6 例で試験を実施した。各期にアリピプラゾールの通常製剤 4 mg 錠 1 錠又は経時変化製剤 4 mg 錠 1 錠を空腹下单回経口投与し、第 I 期と第 II 期の投与の間には 4 週間の休薬期間を設けた。採血は各期ともに投与後 168 時間まで行い、アリピプラゾールの血漿中濃度を測定した。モデルに依存しない薬物動態パラメータを求め、さらに C_{max} 及び AUC_{168hr} について、通常製剤と経時変化製剤の平均の差の 90%信頼区間を求めた。

結果：

031-93-003（添付資料番号 5.3.1.2-01）試験では、全ての被験者が正常胃液酸性度を示した。表 2.7.1-15 に、血漿中アリピプラゾールの薬物動態パラメータを示した。また、 C_{max} 及び AUC_{168hr} について、経時変化製剤の通常製剤からの平均の差の 90%信頼区間は、それぞれ-32.04～13.95% 及び-19.03～9.221%（いずれも通常製剤の値に対する割合で表示）と 0%を含んでいた。

表 2.7.1-15 健康成人男子に通常製剤及び経時変化製剤を単回経口投与した時の
アリピプラゾール薬物動態パラメータ（031-93-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-01））

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	MRT_{168hr} (hr)	VRT_{168hr} (hr ²)
A	9	26.7 ± 7.5	1047.5 ± 345.5	2.7 ± 1.4	48.6 ± 7.1	1951.1 ± 404.2
B	9	24.2 ± 7.5	996.1 ± 377.0	3.1 ± 1.4	48.8 ± 5.5	1873.3 ± 286.0

平均 ± 標準偏差，A：通常製剤，B：経時変化製剤

＜治験総括報告書（031-93-003 試験）（添付資料番号 5.3.1.2-01）20 ページ，表 8.4-2＞

031-94-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-02）では、全ての被験者が低胃液酸性度を示した。表 2.7.1-16 に、血漿中アリピプラゾールの薬物動態パラメータを示した。また、 C_{max} 及び AUC_{168hr}

について、経時変化製剤の通常製剤からの平均の差の 90%信頼区間は、それぞれ-113.50～1.77% 及び-66.9～-19.1%（いずれも通常製剤の値に対する割合で表示）と、 AUC_{168hr} の低下が認められた。

表 2.7.1-16 低胃液酸性度の健康成人男子に通常製剤及び経時変化製剤を単回経口投与した時のアリピプラゾール薬物動態パラメータ（031-94-003 試験（添付資料番号 5.3.1.2-02））

製剤	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	MRT_{168hr} (hr)	VRT_{168hr} (hr ²)
A	5	22.3 ± 10.6	1115.8 ± 356.8	4.4 ± 2.6	58.8 ± 5.3	2253.3 ± 265.7
B	5	12.2 ± 11.2	686.1 ± 136.6	5.4 ± 1.3	63.5 ± 10.7	2328.0 ± 451.9

平均 ± 標準偏差，A：通常製剤，B：経時変化製剤

＜治験総括報告書（031-94-003 試験）（添付資料番号 5.3.1.2-02）20 ページ，表 8.4-2＞

結論：

正常胃液酸性度の健康成人男子において、アリピプラゾールの経時変化製剤経口投与時は、通常製剤経口投与時と同様のアリピプラゾール血漿中動態を示した。

一方、低胃液酸性度の健康成人男子においては、アリピプラゾールの経時変化製剤を投与した場合、通常製剤投与時よりも低い AUC_{168hr} を示した。

2.7.1.2.2.2 溶媒和物 A* 含有製剤の比較 BA 試験（米国：CN138-015 試験^[参考]，CN138-034 試験（添付資料番号 5.3.1.2-03，5.3.3.2-04））

健康成人を対象に、溶媒和物 A* を含む製剤が、含まない基準製剤と生物学的に同等であるかについて検討した。

CN138-015 試験（添付資料番号 5.3.1.2-03）では、アリピプラゾールの用量を 15 mg としたが、忍容性が低かったため 1 期終了後に中止した。その後、用量を 10 mg に減量し、CN138-034 試験（添付資料番号 5.3.1.2-04）として実施した。以下は CN138-034 試験（添付資料番号 5.3.1.2-04）について示す。

試験デザイン：

本試験は登録時 66 例の健康成人男女を対象とした非盲検、無作為化、3 期 3 処置の交叉試験である。各被験者に、アリピプラゾール 10 mg の基準製剤（溶媒和物 A* を含まない製剤）、溶媒和物 A* を含むプロトタイプ#1 製剤及び 溶媒和物 A* のプロトタイプ#2 製剤を割り付けられた順序に従い単回経口投与した。各期投与の間には 21 日間の休薬期間を設けた。採血は投与後 384 時間まで行い、アリピプラゾール及びその代謝物 OPC-14857 の血漿中濃度を測定した。モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。さらに、アリピプラゾールの C_{max} 、 AUC_{∞} 、 AUC_t 及び C_{max}/AUC_{∞} 、OPC-14857 の C_{max} 、 AUC_t 及び

C_{max}/AUC_t について、各プロトタイプ製剤の基準製剤に対する平均の比の90%信頼区間を求めた。また、アリピプラゾールの C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_t の2製剤間の比の90%信頼区間が80%~125%の範囲に含まれるときに、生物学的に同等と判定した。

結果：

表 2.7.1-17 及び表 2.7.1-18 にそれぞれアリピプラゾール及び OPC-14857 の薬物動態パラメータの比及びその90%信頼区間を示した。アリピプラゾールの薬物動態パラメータについては、基準製剤とプロトタイプ#2 製剤との間の C_{max} を除いた全ての比較において生物学的に同等であった。また、OPC-14857 の薬物動態パラメータについては、全ての比較において生物学的に同等であった。なお、補足解析として嘔吐例を除外して同様の解析を行ったが、試験完了した全被験者を対象とした解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.1-17 アリピプラゾールの薬物動態パラメータの比及びその90%信頼区間

薬物動態パラメータ	製剤	調整済幾何平均	相対的バイオアベイラビリティ	
			比	点推定 (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	A	42.7	-	-
	B	38.9	B/A	0.913 (0.826, 1.009)
	C	35.9	C/A	0.841 (0.760, 0.930)
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	A	2784	-	-
	B	2697	B/A	0.969 (0.914, 1.027)
	C	2558	C/A	0.919 (0.867, 0.975)
AUC_t (ng·hr/mL)	A	2542	-	-
	B	2468	B/A	0.971 (0.908, 1.038)
	C	2292	C/A	0.902 (0.843, 0.964)
C_{max}/AUC_{∞} (hr ⁻¹)	A	0.015	-	-
	B	0.014	B/A	0.942 (0.875, 1.015)
	C	0.014	C/A	0.915 (0.848, 0.986)

製剤：A=基準製剤（XXXXXXXXXXアリピプラゾール 100%）

B=プロトタイプ#1 製剤（溶媒和物 A* XXXXXXXXXX）

C=プロトタイプ#2 製剤（溶媒和物 A* XXXXXXXXXX）

<治験総括報告書（CN138-034 試験）（添付資料番号 5.3.1.2-04）シノプシス 4 ページの表>

表 2.7.1-18 OPC-14857 の薬物動態パラメータの比及びその90%信頼区間

薬物動態パラメータ	製剤	調整済幾何平均	相対的バイオアベイラビリティ	
			比	点推定 (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	A	4.8	-	-
	B	4.6	B/A	0.960 (0.898, 1.026)
	C	4.4	C/A	0.921 (0.861, 0.985)
AUC_t (ng·hr/mL)	A	891	-	-
	B	844	B/A	0.947 (0.885, 1.013)
	C	817	C/A	0.918 (0.857, 0.983)
C_{max}/AUC_t (hr ⁻¹)	A	0.005	-	-
	B	0.005	B/A	1.013 (0.978, 1.050)
	C	0.006	C/A	1.031 (0.994, 1.069)

製剤：A=基準製剤（XXXXXXXXXXアリピプラゾール 100%）

B=プロトタイプ#1 製剤（溶媒和物 A* XXXXXXXXXX）

C=プロトタイプ#2 製剤（溶媒和物 A* XXXXXXXXXX）

<治験総括報告書（CN138-034 試験）（添付資料番号 5.3.1.2-04）シノプシス 6 ページの表>

結論：

■ ■ ■ ■ ■を含む錠剤（プロトタイプ#1 製剤）は、 C_{max} 及び AUC_{∞} において、100%の ■ ■ ■ ■ ■アリピプラゾールを含む基準製剤と生物学的に同等であった。また、 ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■を含む錠剤（プロトタイプ#2 製剤）は、 C_{max} については基準製剤よりやや低値であったが、 AUC_{∞} において基準製剤と生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.3 治験用製剤 3 mg 錠と 1 mg 錠の生物学的同等性試験（日本：031-00-002 試験（添付資料番号 5.3.1.2-05））

健康成人男子を対象として、アリピプラゾールの後期第 II 相試験において用いられた製剤（1 mg 錠）と第 III 相試験において用いられた製剤（3 mg 錠）の生物学的同等性について検討した。

試験デザイン：

本試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 487 号，平成 9 年 12 月 22 日）に準じて行った，14 例の健康成人男子を対象にした 2 期 2 処置の非盲検交叉試験である。1 mg 錠を標準製剤，3 mg 錠を試験製剤として検討を行った。被験者は無作為に 1 mg 錠先行投与群又は 3 mg 錠先行投与群に割り付けられた。アリピプラゾールの 1 mg 錠 3 錠と 3 mg 錠 1 錠を 35 日間の休薬期間を置いて空腹下单回経口投与した。各期とも投与後 168 時間まで採血を行い，アリピプラゾールの血漿中濃度を測定し，モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。また，アリピプラゾールの AUC_{168hr} 及び C_{max} の対数値を用いて分散分析を行い，それぞれの幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲に含まれる場合に，生物学的同等性が検証されることとした。

結果：

1 mg 錠×3 錠又は 3 mg 錠×1 錠を空腹下单回投与した時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1-19 に示した。

また，1 mg 錠（標準製剤）×3 錠に対する 3 mg 錠（試験製剤）×1 錠の AUC_{168hr} 及び C_{max} の幾何平均の比はそれぞれ 0.967 及び 1.037 であった。 AUC_{168hr} 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.903～1.035 及び 0.904～1.188 であり，何れも生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲に含まれた。

表 2.7.1-19 1 mg 錠×3 錠又は 3 mg 錠×1 錠空腹下单回投与時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータ (n=12)

剤型×錠数	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT _{168hr} (hr)
1 mg 錠×3 錠	743.638±256.327	14.118±3.819	3.00±1.28	73.25±21.14	947.659±416.076	55.86±7.82
3 mg 錠×1 錠	724.276±248.526	15.058±4.371	3.17±1.95	76.31±23.74	937.980±406.610	55.12±7.44

平均値±標準偏差

<治験総括報告書 (031-00-002 試験) (添付資料番号 5.3.1.2-05) 32 ページの表 8.4-2 から抜粋>

結論：

アリピプラゾール 3 mg 錠と 1 mg 錠は生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.4 市販予定 3 mg 錠と 6 mg 錠の生物学的同等性試験 (日本:031-99-001 試験 (添付資料番号 5.3.1.2-06))

健康成人男子を対象として、第 III 相試験において用いられたアリピプラゾールの含量違いの市販予定製剤 2 製剤 (6 mg 錠及び 3 mg 錠) の生物学的同等性について検討した。

試験デザイン：

本試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(医薬審第 487 号, 平成 9 年 12 月 22 日) に準じて行った, 26 例の健康成人男子を対象にした 2 期 2 処置の非盲検交叉試験である。6 mg 錠を標準製剤, 3 mg 錠を試験製剤として検討を行った。被験者は無作為に 6 mg 錠先行投与群又は 3 mg 錠先行投与群に割り付けられた。アリピプラゾールの 6 mg 錠 1 錠と 3 mg 錠 2 錠を 28 日間の休薬期間を置いて空腹下单回経口投与した。各期とも投与後 168 時間まで採血を行い, アリピプラゾールの血漿中濃度を測定し, モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。また, アリピプラゾールの AUC_{168hr} 及び C_{max} の対数値を用いて分散分析を行い, それぞれの幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲に含まれる場合に, 生物学的同等性が検証されることとした。なお、活性代謝物である OPC-14857 の薬物動態について検討する目的で, 血漿中濃度を測定しモデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。

結果：

6 mg 錠×1 錠又は 3 mg 錠×2 錠を空腹下单回投与した時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1-20 に, OPC-14857 の主な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1-21 に示した。

表 2.7.1-20 6 mg 錠×1 錠又は 3 mg 錠×2 錠空腹下单回投与時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータ (n=20)

剤型×錠数	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT _{168hr} (hr)
6 mg 錠×1 錠	1692.9±431.7	30.96±5.39	3.6±2.5	61.03±19.59	2024.1±703.7	50.91±7.98
3 mg 錠×2 錠	1719.7±521.8	33.53±6.29	3.1±1.7	60.76±18.57	2059.8±826.0	50.60±7.36

平均値±標準偏差

<治験総括報告書 (031-99-001 試験) (添付資料番号 5.3.1.2-06) 32 ページの表 8.1-3 から抜粋>

表 2.7.1-21 3 mg 錠×2 錠又は 6 mg 錠×1 錠空腹下单回投与時の OPC-14857 の主な血漿中薬物動態パラメータ (n=20)

剤型×錠数	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT _{168hr} (hr)
6 mg 錠×1 錠	378.1±107.1	2.90±1.00	69.6±36.4	279±299	1115±869	80.9±10.4
3 mg 錠×2 錠	382.6±73.3	2.87±0.63	62.4±16.3	636±991	2485±3487	80.4±8.6

平均値±標準偏差

<治験総括報告書 (031-99-001 試験) (添付資料番号 5.3.1.2-06) 33 ページの表 8.1-6 から抜粋>

6 mg 錠 (標準製剤) ×1 錠に対する 3 mg 錠 (試験製剤) ×2 錠の AUC_{168hr} 及び C_{max} の幾何平均の比はそれぞれ 1.004 及び 1.081 であった。AUC_{168hr} 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.95256～1.05902 及び 0.99220～1.17741 であり、何れも生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲に含まれた。

結論：

アリピプラゾール 6 mg 錠と 3 mg 錠とは生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.5 市販予定 1%散と 3 mg 錠の生物学的同等性試験 (日本：031-00-001 試験 (添付資料番号 5.3.1.2-07))

健康成人男子を対象として、アリピプラゾールの市販予定製剤 2 製剤 (1%散及び 3 mg 錠) の生物学的同等性について検討した。

試験デザイン：

本試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(医薬審第 487 号，平成 9 年 12 月 22 日) に準じて行った，14 例の健康成人男子を対象にした 2 期 2 処置の非盲検交叉試験である。3 mg 錠を標準製剤，1%散を試験製剤として検討を行った。被験者は無作為に 3 mg 錠先行投与群又は 1%散先行投与群に割り付けられた。アリピプラゾールの 3 mg 錠 1 錠と 1%散 300 mg を 35 日間の休薬期間を置いて空腹下单回経口投与した。各期とも投与後 168 時間まで採血を行い，アリピプラゾールの血漿中濃度を測定し，モデルに依存しない薬物動態パラメータを求めた。また，アリピプラゾールの AUC_{168hr} 及び C_{max} の対数値を用いて分散分析を行い，それぞれの

幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲に含まれる場合に、生物学的同等性が検証されることとした。

結果：

3 mg 錠 1 錠又は 1%散 300 mg を空腹下单回投与した時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.1-22 に示した。

表 2.7.1-22 3 mg 錠 1 錠又は 1%散 300 mg 空腹下单回投与時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータ (n=12)

剤型 量	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	MRT _{168hr} (hr)
3 mg 錠 1 錠	568.913±187.915	13.407±2.897	3.17±1.64	56.68±17.67	666.920±305.183	49.03±7.58
1%散 300 mg	551.942±175.504	12.609±2.780	3.33±1.23	54.35±12.47	625.935±235.806	48.19±6.32

平均値±標準偏差

<治験総括報告書 (031-00-001 試験) (添付資料番号 5.3.1.2-07) 32 ページの表 8.4-2 から抜粋>

3 mg 錠 (標準製剤) 1 錠に対する 1%散 (試験製剤) 300 mg の AUC_{168hr} 及び C_{max} の幾何平均の比はそれぞれ 0.967 及び 0.936 であった。AUC_{168hr} 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間はそれぞれ 0.917～1.020 及び 0.856～1.022 であり、何れも生物学的同等性の判定基準である 0.8～1.25 の範囲に含まれた。

結論：

アリピプラゾール 3 mg 錠と 1%散とは生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.6 海外使用製剤の生物学的同等性試験 (米国：CN138-054 試験^[参考]，CN138-035 試験^[参考]，CN138-065 試験^[参考] (添付資料番号 5.3.1.2-08，5.3.1.2-09，5.3.1.2-10))

海外において、健康成人男子を対象として、アリピプラゾールの海外の治験で用いられた 15 mg 錠と海外で市販 (予定) の 15 mg 錠，アリピプラゾールの市販 (予定) の含量違い錠剤 (5 mg 錠と 15 mg 錠並びに 10 mg 錠と 30 mg 錠) の生物学的同等性について検討した (それぞれ，CN138-054，CN138-035 及び CN138-065 試験 (添付資料番号 5.3.1.2-08，5.3.1.2-09，5.3.1.2-10))。

試験デザイン：

CN138-054 試験 (添付資料番号 5.3.1.2-08) は、アリピプラゾールの海外における治験用 15 mg 錠と市販 (予定) 15 mg 錠との生物学的同等性を検討するため、80 例の健康成人を対象とした単回投与による非盲検、無作為化、2 期 2 処置の交叉試験として計画された。試験開始後、バイオウエーバーにより生物学的同等性の証明は不要であるという FDA との合意のもと、健康成人に対

するリスクとベネフィットを考慮し、本試験は中止された。

CN138-035 試験（添付資料番号 5.3.1.2-09）は、健康成人を対象に、アリピプラゾールの海外における市販（予定）15 mg 錠と市販（予定）5 mg 錠との生物学的同等性試験を検討するため、60 例の健康成人を対象とした空腹下单回投与による非盲検、無作為化、2 期 2 処置の交叉試験として実施された。

CN138-065 試験（添付資料番号 5.3.1.2-10）は、健康成人を対象に、アリピプラゾールの海外における市販（予定）10 mg 錠と市販（予定）30 mg 錠との生物学的同等性試験を検討するため、48 例の健康成人を対象とした単回投与による非盲検、無作為化、3 期 2 処置の交叉試験として実施された。

結果及び結論：

CN138-035 試験（添付資料番号 5.3.1.2-09）の結果（嘔吐例を含んだ解析）を表 2.7.1-23 に示した。AUC_∞、AUC_tについては、生物学的同等性の判定基準（幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内）を満たしていたが、C_{max}については基準を満たさなかった。嘔吐例を除いた 41 例を対象とした解析についても同様の結果であった。

表 2.7.1-23 5 mg 錠 3 錠又は 15 mg 錠 1 錠空腹下单回投与時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータ（n=49）

パラメータ	調整済幾何平均		幾何平均の比の 点推定値	幾何平均の比の 90%信頼区間
	5 mg 錠×3 錠 (標準)	15 mg 錠×1 錠 (試験)		
C _{max} (ng/mL)	65.4	54.4	0.832	(0.750, 0.923)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	3970	3577	0.901	(0.838, 0.969)
AUC _t (ng·hr/mL)	3785	3381	0.893	(0.825, 0.967)

< 治験総括報告書（CN138-035 試験）（添付資料番号 5.3.1.2-09）シノプシス 4 ページの表から抜粋 >

CN138-065 試験（添付資料番号 5.3.1.2-10）の結果を表 2.7.1-24 に示した。C_{max}、AUC_∞、AUC_tについて、生物学的同等性の判定基準（幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内）を満たしており、アリピプラゾール 30 mg 錠と 10 mg 錠とは生物学的に同等であった。

表 2.7.1-24 10 mg 錠 3 錠又は 30 mg 錠 1 錠空腹下单回投与時のアリピプラゾールの主な血漿中薬物動態パラメータ（n=30）

パラメータ	調整済幾何平均 ^a		幾何平均の比の 点推定値	幾何平均の比の 90%信頼区間
	10 mg 錠×3 錠 (標準)	30 mg 錠×1 錠 (試験)		
AUC _∞ (ng·hr/mL)	6763.63	6635.66	0.98	0.9265, 1.0388
AUC _t (ng·hr/mL)	6570.89	6431.68	0.98	0.9232, 1.0378
C _{max} (ng/mL)	122.84	114.96	0.94	0.8675, 1.0095

< 治験総括報告書（CN138-065 試験）（添付資料番号 5.3.1.2-10）シノプシス 4 ページの表から抜粋 >

2.7.1.2.3 臨床試験で使用した製剤の溶出挙動

アリピプラゾールの治験用製剤の溶出試験条件として、開発当初、広範囲の錠剤含量の溶出試験への対応を考慮し██████████、██████████を採用した。しかしながら、日本の市販予定製剤が決定されてからは、なだらかな溶出曲線を描き、試験のバラツキが小さいこと及び経時変化（██████████）製剤の溶出低下を明確に検出できる溶出条件として、██████████、██████████を試験液/██████████、██████████の試験法に変更した。

日本及び海外で用いられた治験用製剤の溶出プロファイルを表 2.7.1-8 に示した。██████████、██████████保存し強制的に溶出率を低下させた製剤を除き、いずれの製剤においても速やかな溶出挙動を示した。

2.7.1.2.3.1 市販予定製剤（3 mg，6 mg 錠及び 1%散）の溶出試験

日本の市販予定製剤である 3 mg 錠，6 mg 錠及び 1%散それぞれ 3 ロットの溶出値を表 2.7.1-25 に示した。

各製剤ともロット間及び試験間の溶出値の変動は極めて少なく、また溶出 ██████████ 分値はいずれの製剤においても約 ██████████%と差がなかった。

表 2.7.1-25 アリピプラゾール 3 mg，6 mg 錠及び 1%散剤の溶出試験結果（██████████ 分値，%）
（試験条件：██████████、██████████、██████████）

製剤	ロット番号	試験 1 平均 (最小～最大)	試験 2 平均 (最小～最大)	試験 3 平均 (最小～最大)	総平均 (最小～最大)
3 mg 錠	97C73A0031	██████████	██████████	██████████	██████████
	97C73A0032	██████████	██████████	██████████	
	97C73A0033	██████████	██████████	██████████	
6 mg 錠	97C73A0061	██████████	██████████	██████████	██████████
	97C73A0062	██████████	██████████	██████████	
	97C73A0063	██████████	██████████	██████████	
1%散	97C73A0011	██████████	██████████	██████████	██████████
	97C73A0012	██████████	██████████	██████████	
	97C73A0013	██████████	██████████	██████████	

<報告書番号 03031（添付資料番号 3.2.P.5.6-1）の表 13，報告書番号 03032（添付資料番号 3.2.P.5.6-2）の表 8 から引用>

日本の臨床試験に用いた治験用製剤のうち後期第 II 相試験以降に使用された製剤及び市販予定製剤につき、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(医薬審第 64 号、平成 12 年 2 月 14 日)に従って溶出試験を行い、製剤間の生物学的同等性を検討した。

表 2.7.1-26 アリピプラゾール製剤の溶出比較試験の結果

試 料	溶出試験条件				
	pH 1.2 ¹⁾ 50 rpm	pH 5.0 ²⁾ 50 rpm	pH 6.8 ³⁾ 50 rpm	水 50 rpm	pH 5.0 ²⁾ 100 rpm
1 mg 錠×3 錠/3 mg 錠×1 錠	適合	適合	適合	不適合	適合
1 mg 錠×4 錠/4 mg 錠×1 錠	適合	適合	適合	不適合	適合
3 mg 錠×4 錠/4 mg 錠×3 錠	適合	適合	適合	適合	適合
3 mg 錠×2 錠/6 mg 錠×1 錠	適合	適合	適合	適合	適合
4 mg 錠×5 錠/10 mg 錠×2 錠	適合	適合 ⁴⁾	適合	適合	適合 ⁴⁾

<報告書番号 03048（添付資料番号 3.2.P.2.2-3）の表 1～5, 03061（添付資料番号 3.2.P.2.2-2）の表 1～15, 03047（添付資料番号 3.2.P.2.2-1）の表 1～5 から抜粋>

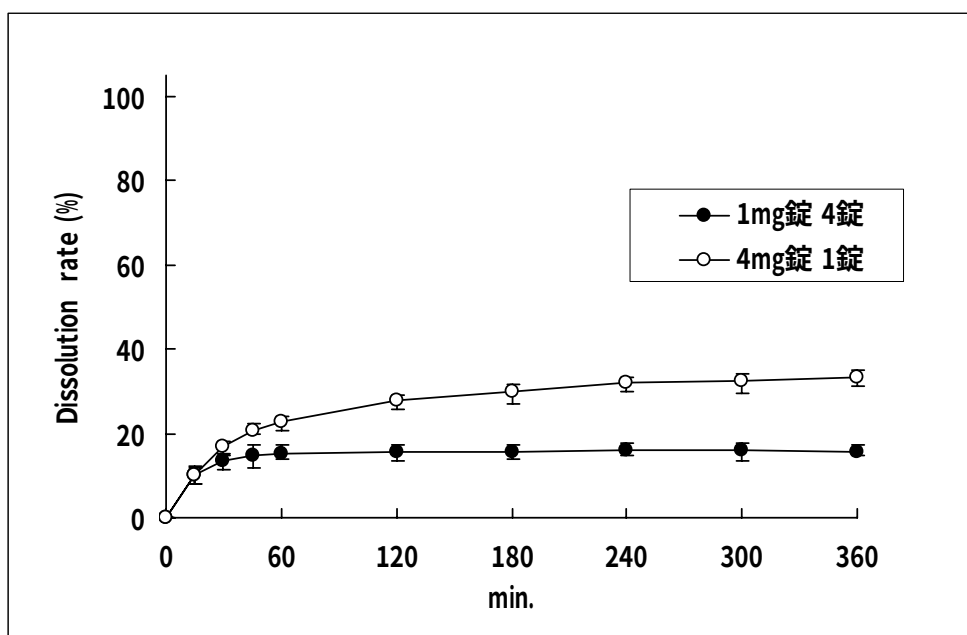


図 2.7.1-1 1 mg 錠と 4 mg 錠の溶出曲線（試験液：水）

<報告書番号 03061（添付資料番号 3.2.P.2.2-2）の図 4 を引用>

第 I 相試験及び初期第 II 相試験で使用した製剤については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」又は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」の溶出試験条件により、後期第 II 相試験又は市販予定製剤間並びに初期第 II 相試験で使用した製剤間で溶出挙動を比較した。溶出比較試験は 0.5%散（第 I 相試験）と 1%散（市販予定製剤）、0.5 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（初期第 II 相試験）、1 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（後期第 II 相試験）及び 4 mg 錠（初期第 II 相試験）と 4 mg 錠（後期第 II 相試験）間で行い、参考として「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」の基準に従い判定した。

0.5%散（第 I 相試験）と 1%散（市販予定製剤）、4 mg 錠（初期第 II 相試験）と 4 mg 錠（後期第 II 相試験）は全ての試験条件でガイドラインの基準に適合したが、0.5 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（初期第 II 相試験）の試験においては、水を試験液とした場合及び 1 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（後期第 II 相試験）については日局崩壊試験第 2 液を試験液とした場合にガイドラインの基準に適合しなかった。0.5 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（初期第 II 相試験）の水を試験液とした場合の溶出差は、1 mg 錠と 4 mg 錠で認められた現象と同じであり、1 mg 錠と 4 mg 錠と同様に、これら錠剤間の水を試験液とした場合の溶出差はヒトに投与した場合の消化管からの吸収の差として反映されるものではないと考えられた。日局崩壊試験第 2 液を試験液とした場合の 1 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（後期第 II 相試験）の溶出差については、XXXXXXXXXX方法の違い（XXXXXXXXXX／XXXXXXXXXX）と考えられたが、この溶出差は小さいことと他の試験条件においてはガイドラインの基準に適合していることも考慮すると、1 mg 錠間の溶出挙動に著しい違いはないものと判断した。

日局崩壊試験第 2 液を試験液とした時の 1 mg 錠（初期第 II 相試験）と 1 mg 錠（後期第 II 相試験）

験)の溶出曲線を図 2.7.1-2 に示した。

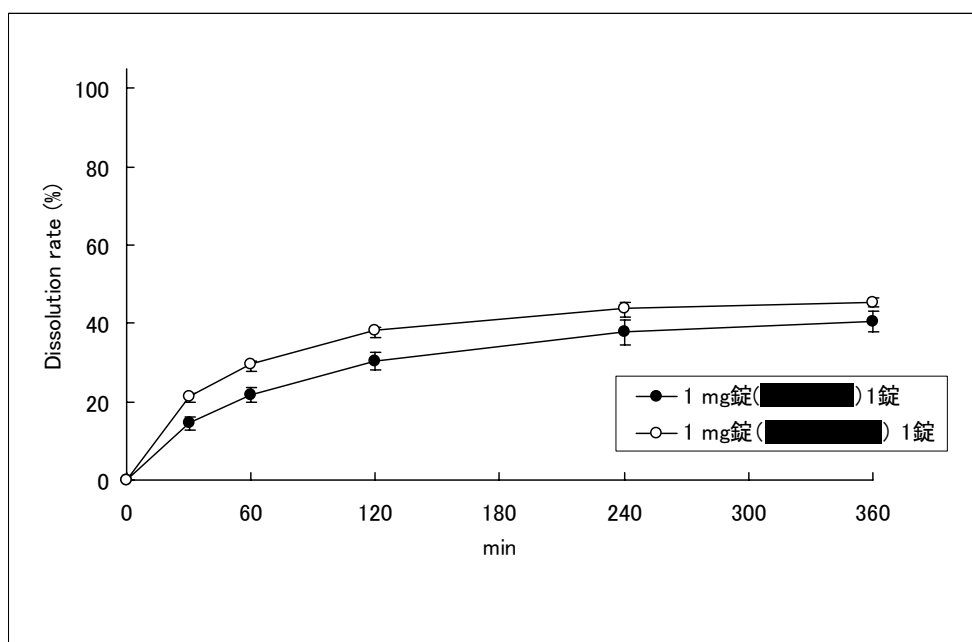


図 2.7.1-2 1 mg 錠（初期第Ⅱ相試験, [redacted]）と 1 mg 錠（後期第Ⅱ相試験, [redacted]）の溶出曲線（試験液：崩壊試験第 2 液）

< 報告書番号 03066（添付資料番号 3.2.P.2.2-4）の図 9 を引用 >

ヒトで生物学的同等性が検証された 1 mg 錠（後期第Ⅱ相試験）と 3 mg 錠（第Ⅲ相試験及び市販予定製剤）、3 mg 錠と 6 mg 錠（第Ⅲ相試験及び市販予定製剤）についても、参考として「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に従い溶出比較試験を実施した。その結果、3 mg 錠と 6 mg 錠の溶出比較においては全ての試験条件でガイドラインの基準に適合したが、1 mg 錠と 3 mg 錠の溶出比較試験においては、前述の 1 mg 錠と 4 mg 錠の溶出比較試験での結果と同様に、水を試験液とした場合にのみガイドラインの基準に適合しなかった。1 mg 錠と 3 mg 錠の水を試験液とした溶出試験の結果を図 2.7.1-3 に示した。

< 報告書番号 03047, 03061, 03048, 03066, 03049, 03050（添付資料番号 3.2.P.2.2-1～3.2.P.2.2-6）参照 >

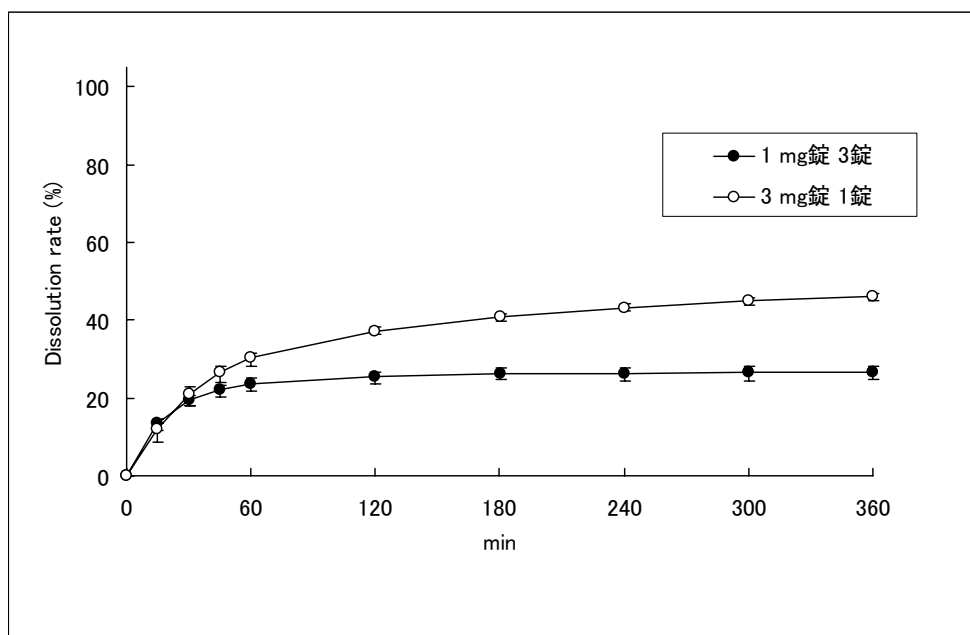


図 2.7.1-3 アリピプラゾール 1 mg 錠と 3 mg 錠の溶出曲線（試験液：水）

< 報告書番号 03048（添付資料番号 3.2.P.2.2-3）の図 4 を引用 >

2.7.1.2.3.3 錠剤の製造方法の変更による溶出挙動の比較

初期第 II 相試験まで、錠剤は██████法により製造したが、後期第 II 相試験では██████法に変更した。██████法を変更したことによる錠剤の溶出への影響を調べるために、治験薬の規格及び試験方法の試験条件（██████ ████████ ████████）で██████法と██████法で製造した 1 mg 錠及び 4 mg 錠について溶出挙動を比較した。結果は、図 2.7.1-4 及び図 2.7.1-5 に示すように、両製造法で製造した 1 mg 錠、4 mg 錠の██████ ████████中での溶出曲線に差はなかった。

また、これら製造方法を変更した錠剤間の同等性については、「2.7.1.2.3.2 溶出試験による製剤間の同等性の検討」の項に示したように、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 67 号）の試験条件により溶出比較試験を行い、参考としてガイドラインの基準により判定したところ、4 mg 錠間で溶出挙動の同等性が確認された。

1 mg 錠間（██████法と██████法）の試験においては、日局崩壊試験 2 液を試験液とした場合にのみガイドラインの基準に適合しなかったが、その溶出差は小さく、他の溶出試験条件の結果も考慮すると、1 mg 錠（██████）と 1 mg 錠（██████）の溶出挙動に著しい違いはないものと推察された。

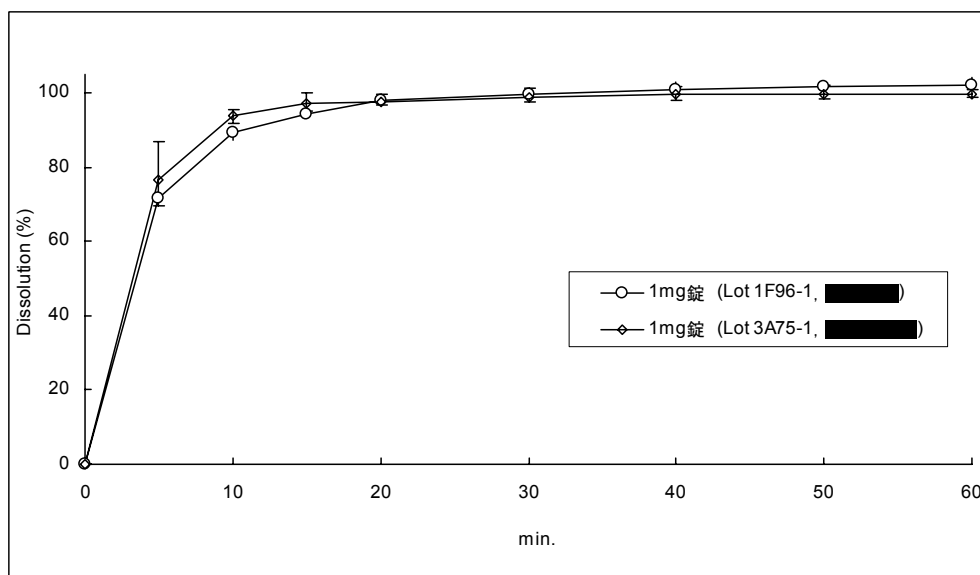


図 2.7.1-4 法と法で製造したアリピプラゾール 1 mg 錠の溶出曲線の比較
(溶出試験条件 :)

<「3.2.P.2.2.1 製剤設計」の図 3.2.P.2.2-4 を引用>

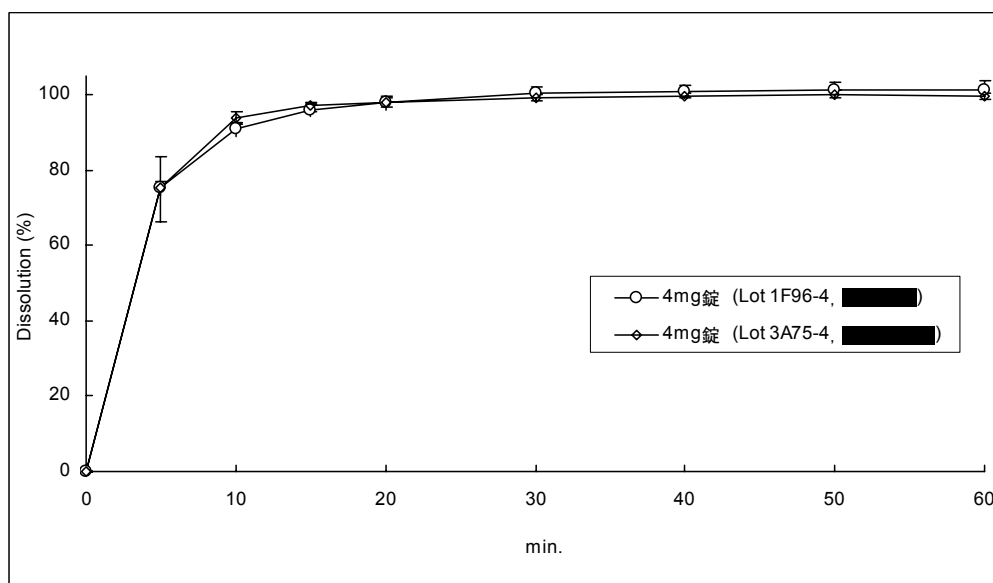


図 2.7.1-5 法と法で製造したアリピプラゾール 4 mg 錠の溶出曲線の比較
(溶出試験条件 :)

<「3.2.P.2.2.1 製剤設計」の図 3.2.P.2.2-5 を引用>

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 経口吸収

海外の成績において、アリピプラゾール 5 mg 経口投与及び 2 mg 静脈内投与後の用量補正したアリピプラゾールの AUC の比較成績から、アリピプラゾール 5 mg 錠の絶対的バイオアベイラビリティは 87% であった (CN138-016 試験 (添付資料番号 5.3.1.1-1))。単回経口投与後の健康成人での薬物動態について、日本人では 0.5 mg から 6 mg の用量範囲で、米国人では 1 mg から 30 mg の用量範囲でアリピプラゾールの血漿中動態は用量比例性及び線形性を示すことが確認された (2.7.2.3.3.4 参照)。これらのことから、アリピプラゾールの消化管からの吸収はほぼ完全であり、吸収時における代謝あるいは初回通過効果の影響はほとんど受けないと考えられた。

外国人健康成人を対象にアリピプラゾールのエタノール溶液剤、カプセル剤あるいは錠剤を経口投与し、アリピプラゾールのエタノール溶液剤の薬物動態及びアリピプラゾールカプセル剤の錠剤に対する相対的バイオアベイラビリティを検討したところ (31-96-203 試験 (添付資料番号 5.3.1.1-2))、錠剤 (10 mg 錠 2 錠) 投与時の AUC_{∞} は、用量で補正するとエタノール溶液剤投与時のそれと同程度であった。一方、アリピプラゾールの 10 mg 錠を投与した時の用量補正した C_{max} はエタノール溶液剤のその約 25% 低い値を示したことから、錠剤に比べエタノール溶液剤ではアリピプラゾールの吸収速度は速いと考えられた。錠剤とエタノール溶液剤の t_{max} はそれぞれ 4.5 時間及び 4.3~5.0 時間と同様であったことから、アリピプラゾール錠の経口吸収は溶出律速に依らないと考えられた。

2.7.1.3.2 経口吸収における食事の影響

市販予定のアリピプラゾール錠及び散剤を健康成人に単回投与し、アリピプラゾールの血漿中動態に及ぼす食事の影響について検討した。日本においてはメランダー食に準拠した食事摂取の影響 (031-01-001 試験 (添付資料番号 5.3.1.1-3))、また海外においては高カロリー高脂肪食摂取の影響 (CN138-018 試験 (添付資料番号 5.3.1.1-5)) をそれぞれ検討した。

日本においてアリピプラゾール 3 mg 錠及び 1% 散を用いて食事の影響について検討した結果、3 mg 錠及び 1% 散ともに、 C_{max} 及び AUC_{168hr} には食事の影響はみられなかった。 t_{max} については、3 mg 錠では個体間差が大きく、食事の影響の有無を判定することはできなかったが、1% 散では食事による経口吸収の遅延 (t_{max} で 2 時間弱) がみられた。いずれの製剤においても臨床的に問題となる食事の影響は無いものと考えられた。

また、海外においては、15 mg 錠を用いて検討したところ、高脂肪食はアリピプラゾール及び代謝物である OPC-14857 の C_{max} 及び AUC_{∞} に影響を及ぼさなかった。薬物吸収速度に及ぼす食事の影響に関しては、3 mg 錠の場合に個体間差が大きかったため、その影響を評価することはできなかったが、1% 散では基準食の摂取による吸収の遅延 (食後の中央値 t_{max} は 5.0 時間、空腹下の中央値 t_{max} は 2.0 時間) がみられた。また高脂肪食の摂取においても吸収の遅延 (食後の中央値 t_{max} は 6.0 時間、空腹下の中央値 t_{max} で 3.0 時間) がみられ、日本での結果と同様であった。

食事による吸収の遅延は胃内容物の排出時間の延長によるものと考えられた。基準食及び高脂肪食ともに、消失半減期への影響はみられなかった。

以上、アリピプラゾールは食事の有無に関係なく投与できると判断された。

2.7.1.3.3 生物学的同等性試験

2.7.1.3.3.1 治験で用いた錠剤及び散剤の生物学的同等性試験

1) 後期第 II 相試験以降に使用された製剤の生物学的同等性

平成 ■ 年 ■ 月に実施した治験相談（第 II 相試験終了後相談）の結果、第 II 相試験で用いられた製剤と第 III 相試験で用いられた製剤について、ヒトでの生物学的同等性を保証すべきとの見解が示された（医機治発第 ■ 号，平成 ■ 年 ■ 月）。そこで、後期第 II 相試験で用いられたアリピプラゾールの 1 mg 錠と第 III 相試験で用いられた 3 mg 錠について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 487 号）に基づき、健康成人を対象とした生物学的同等性試験を実施した。その結果、 C_{max} 及び AUC_{168hr} の幾何平均の比の 90% 信頼区間は、いずれも生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準である 0.8～1.25 の範囲であったことから、アリピプラゾール 3 mg 錠と 1 mg 錠は生物学的に同等と判定した（031-00-002 試験（添付資料番号 5.3.1.2-05））。第 III 相試験で用いられた市販予定製剤である 3 mg 錠と 6 mg 錠についても、健康成人を対象とした生物学的同等性試験において同等であった（2.7.1.2.2.4. 参照）。

2) 後期第 II 相試験以降に使用された製剤及び市販予定製剤の生物学的同等性（溶出試験）

後期第 II 相試験以降に使用された製剤及び市販予定製剤につき、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 64 号）に従って溶出試験を行い、錠剤間の生物学的同等性を検討した結果、3 mg 錠と 4 mg 錠、3 mg 錠と 6 mg 錠及び 4 mg 錠と 10 mg 錠は全ての試験条件でガイドラインの基準に適合したが、1 mg 錠と 3 mg 錠、1 mg 錠と 4 mg 錠の試験においては、水を試験液とした場合に溶出率に差が認められ、ガイドラインの基準に適合しなかった。この原因について検討した結果、溶出差は

に起因すると推定された。しかし、これは

観察された現象であること、また、2.7.1.2.2.3 の項で示す健康成人による生物学的同等性が確認できた 1 mg 錠 3 錠と 3 mg 錠 1 錠の水の溶出試験においても 1 mg 錠 4 錠と 4 mg 錠 1 錠との結果と同様な現象が観察されている（2.7.1.2.3.2 図 2.7.1-1 及び図 2.7.1-3 参照）ことから、これら錠剤間の水を試験液とした場合の溶出差はヒトに投与した場合の消化管からの吸収の差として反映されるものではないと考えられた。

3) 初期第 II 相試験までに使用された製剤の生物学的同等性

第 I 相試験及び初期第 II 相試験で使用した製剤については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 64 号）又は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 67 号）の溶出試験条件により、後期第 II 相試験又は市販予定製剤と溶出挙動を比較した結果、第 I 相試験で用いられた 0.5% 散と市販予定の 1% 散及び初期第 II 相試験で用いられた 4 mg 錠と後期第 II 相試験で用いられた 4 mg 錠のすべての試験条件で溶出挙動は同等であった。初期第 II 相試験で用いられた 1 mg 錠と後期第 II 相試験で用いられた 1 mg 錠については崩壊試験液第 2 液を除くすべての、試験条件で溶出挙動は同等であった。崩壊試験液第 2 液の試験ではガイドラインの基準に適合しなかったが、その溶出の差は小さく、その他の試験条件では全てガイドラインの基準に適合したことを考慮すると 1 mg 錠間の溶出挙動に著しい違いはないものと判断した。初期第 II 相試験で使用した 0.5 mg 錠と 1 mg 錠においては同じ溶出挙動を示した。

以上の *in vitro* 溶出比較試験及びヒトにおける生物学的同等性試験成績から、治験に用いられた全ての含量違いの錠剤及び散剤は、臨床適用した場合には生物学的に同等であるとみなす事ができ、アリピプラゾール製剤の違いによる薬物動態への影響はないと考えられた。

2.7.1.3.3.2 市販予定製剤の生物学的同等性試験

アリピプラゾールの市販予定製剤は 3 mg 錠、6 mg 錠及び 1% 散である。そこで、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第 487 号）に従い、健康成人を対象とした 3 mg 錠 2 錠と 6 mg 錠 1 錠（031-99-001 試験（添付資料番号 5.3.1.2-06））及び 3 mg 錠 1 錠と 1% 散 300 mg（031-00-001 試験（添付資料番号 5.3.1.2-07））の生物学的同等性試験を実施した。

3 mg 錠と 6 mg 錠の同等性試験では、 C_{max} 及び AUC_{168hr} の幾何平均の比はそれぞれ 1.081 及び 1.004 であり、また幾何平均の比の 90% 信頼区間は C_{max} で 0.99220～1.17741、 AUC_{168hr} で 0.95256～1.05902 であった。幾何平均の比の 90% 信頼区間が後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインの判定基準である 0.8～1.25 の範囲にあったことから、3 mg 錠と 6 mg 錠は生物学的に同等であると判定された。

3 mg 錠と 1% 散の同等性試験においては、 C_{max} 及び AUC_{168hr} の幾何平均の比はそれぞれ 0.936 及び 0.967 であり、また幾何平均の比の 90% 信頼区間は C_{max} で 0.856～1.022、 AUC_{168hr} で 0.917～1.020 であった。幾何平均の比の 90% 信頼区間が後発医薬品の生物学的同等性ガイドラインの判定基準である 0.8～1.25 の範囲にあったことから、3 mg 錠と 1% 散は生物学的に同等であると判定された。

以上のように、市販予定製剤である 3 mg 錠、6 mg 錠及び 1% 散は生物学的に同等である。

2.7.1.3.3 海外臨床試験において用いられた治験用製剤及び生物学的同等性試験

海外で実施した臨床薬理試験, 第II相試験あるいは第III相試験では, アリピプラゾールを0.5 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 及び 30 mg の用量で投与したが, これらの投与にはそれぞれ0.5 mg 錠, 1 mg 錠, 5 mg 錠, 10 mg 錠, 15 mg 錠, 30 mg 錠を用いた。但し, 米国の健康成人男子を対象としたアリピプラゾール1 mg, 3 mg, 6 mg 及び 15 mg 投与時の薬物動態試験 (31-01-236 試験 (添付資料番号 5.3.3.1-2)) では, 日本の治験錠である 1 mg 錠, 3 mg 錠及び 3 mg 錠×2 錠並びに海外の治験錠である 15 mg 錠を用いた。

海外においては, 市販 (予定) 製剤である 5 mg 錠 3 錠と 15 mg 錠 1 錠の生物学的同等性試験 (CN138-035 試験 (添付資料番号 5.3.1.2-09)) 及び 10 mg 錠 3 錠と 30 mg 錠 1 錠の生物学的同等性試験 (CN138-065 試験 (添付資料番号 5.3.1.2-10)) を実施し, 5 mg 錠と 15 mg 錠の比較で C_{max} が僅かに同等基準を満たさなかった以外, いずれも生物学的に同等であった。治験用製剤と市販 (予定) 製剤 (5 mg 錠, 10 mg 錠及び 15 mg 錠) を比較するヒト生物学的同等性試験及び市販 (予定) の 2 mg 錠のヒト生物学的同等性試験については, バイオウエーバーにより生物学的同等性の証明は不要であると判断されたため実施しなかった。以上, 海外臨床試験で用いられた含量違いの各種治験薬の生物学的同等性に問題はなかった。

2.7.1.3.4 溶出規格及び試験法

アリピプラゾールは塩基性化合物であることから酸性領域では水に溶けるが, 中性から塩基性領域ではほとんど溶けない。また, アリピプラゾールは [] する性質があり, [] が生成すると溶出率の低下が観察された。そこで, 製剤の溶出試験は [] の生成及びロット間の品質の差を感度良く検出するため, なだらかな溶出曲線を描き, またバラツキの小さな試験条件とすることとし, 最終的に [] の条件を選択した。試験液量は最も含量の高い錠剤である 6 mg 錠を [] mL とし, 3 mg 錠の試験液の量はアリピプラゾールの溶解性を考慮して [] mL とした。

本溶出試験条件による, 市販予定のアリピプラゾール 1% 散, 3 mg 錠, 6 mg 錠及びこれらを [] [] °C [] % [] °C [] % [] 保存した各製剤の溶出試験の結果, 錠剤は [] [] により溶出低下が観察されたが, 散剤では溶出低下は認められなかった。(2.3.P.1.4 参照)

溶出規格は, 医薬品研究 24 (10) 1031-1041 (1993) 「日本薬局方における溶出試験の目的, 適用製剤及び試験条件」中の“試験時間は 60 分以内, 70~85% の下限溶出率で規格を設定する。”の記述, 及び [] °C [] % [] 保存し経時変化させた 3 mg 錠及び 6 mg 錠の [] 分後の溶出値がそれぞれ [] % 及び [] %, 基準製剤 ([] を含まない製剤) の [] 分後の溶出値がそれぞれ [] % 及び [] % であったことから, 経時変化製剤 ([] を含む製剤) を排除できるように [] 分 [] % 以上とした。

<報告書番号 03031 (添付資料番号 3.2.P.5.6-1) 4)溶出試験規格 参照>

2.7.1.3.5 溶出挙動とバイオアベイラビリティの関連

アリピプラゾールは██████████保存すると██████████に変化し、錠剤中における██████████への変化は溶出率の低下を起こした。アリピプラゾール 4 mg 錠における、██████████℃ ██████████% ██████████ ██████████保存した経時変化製剤及び██████████保存した通常製剤の錠剤の ██████████ ██████████ ██████████の試験条件における溶出曲線は図 2.7.1-6 に示す様に明らかに経時変化製剤は低い溶出を示した。

<「3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (4)製剤の溶出低下」参照>

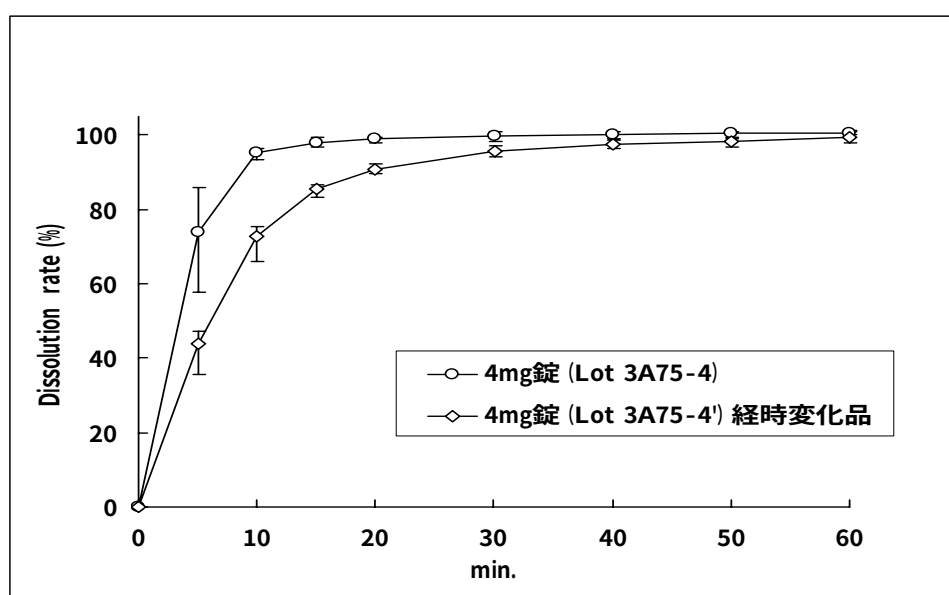


図 2.7.1-6 アリピプラゾール 4 mg 錠の溶出曲線

— ██████████℃ ██████████% ██████████ 経時変化製剤及び██████████品の比較 —
(溶出試験条件: ██████████ ██████████ ██████████)

<「3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質」の図 3.2.P.2.2-8 を引用>

正常胃液酸性度の被験者を対象とした経時変化製剤の PK 比較試験(日本人:031-93-003 試験(添付資料番号 5.3.1.2-01))及び低胃液酸性度の被験者を対象とした経時変化製剤の PK 比較試験(日本人:031-94-003 試験(添付資料番号 5.3.1.2-02))において実施した通常製剤の錠剤と経時変化製剤の錠剤の PK 比較において、正常胃液酸性度の被験者では両製剤の C_{max} 及び AUC に差はみられなかったが、低胃液酸性度の被験者においては、 C_{max} に変動はみられなかったものの、AUC は通常製剤と比較して経時変化製剤が低い結果であった。従って、██████████ ██████████ ██████████の溶出試験結果は低胃液酸性度の被験者のバイオアベイラビリティを反映すると考えられた。

規格及び試験方法に設定した溶出試験条件(██████████ ██████████ ██████████)は、当初治験用製剤の規格及び試験方法で設定した██████████ ██████████ ██████████の試験条件よりも██████████生成に対してすぐれた識別能を有している。