

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

抗精神病薬

アリピプラゾール錠3mg [タカタ]
 アリピプラゾール錠6mg [タカタ]
 アリピプラゾール錠12mg [タカタ]
 アリピプラゾールOD錠3mg [タカタ]
 アリピプラゾールOD錠6mg [タカタ]
 アリピプラゾールOD錠12mg [タカタ]
 アリピプラゾールOD錠24mg [タカタ]
 アリピプラゾール細粒1% [タカタ]
 アリピプラゾール内用液3mg分包 [タカタ]
 アリピプラゾール内用液6mg分包 [タカタ]
 アリピプラゾール内用液12mg分包 [タカタ]

アリピプラゾール製剤
 ARIPIPRAZOLE

剤形	錠 3mg/錠 6mg/錠 12mg:裸錠 OD錠 3mg/6mg/12mg/24mg:裸錠(口腔内崩壊錠) 細粒 1%:細粒 内用液 3mg 分包/6mg 分包/12mg 分包:内用液				
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)				
規格・含量	錠 3mg・OD錠 3mg:1錠中 アリピプラゾール 3mg を含む 錠 6mg・OD錠 6mg:1錠中 アリピプラゾール 6mg を含む 錠 12mg・OD錠 12mg:1錠中 アリピプラゾール 12mg を含む OD錠 24mg:1錠中 アリピプラゾール 24mg を含む 細粒 1%:1g 中 アリピプラゾール 10mg を含む 内用液 3mg 分包:1包(3mL)中 アリピプラゾール 3.0mg を含む 内用液 6mg 分包:1包(6mL)中 アリピプラゾール 6.0mg を含む 内用液 12mg 分包:1包(12mL)中 アリピプラゾール 12.0mg を含む				
一般名	和名:アリピプラゾール (JAN) 洋名:Aripiprazole (JAN)				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		錠	OD錠	細粒	内用液
	承認	2017年2月15日	2017年2月15日	2017年2月15日	2017年2月15日
	収載 発売	2017年6月16日	2017年6月16日	2017年6月16日	2017年6月16日
開発・製造販売(輸入)・ 提携販売会社名	製造販売:高田製薬株式会社				
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp				

本IFは2018年4月改訂(普通錠・細粒・OD錠及び内用液)の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	47
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	47
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	47
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	47
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	47
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	47
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	48
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	48
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	49
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	52
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	52
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	52
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	52
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	53
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	53
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	54
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	54
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	54
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	55
5. 調製法及び溶解後の安定性	16	1. 規制区分	55
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	16	2. 有効期間又は使用期限	55
7. 溶出性	16	3. 貯法・保存条件	55
8. 生物学的試験法	36	4. 薬剤取扱い上の注意点	55
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	36	5. 承認条件等	55
10. 製剤中の有効成分の定量法	36	6. 包装	56
11. 力価	37	7. 容器の材質	56
12. 混入する可能性のある夾雑物	37	8. 同一成分・同効薬	56
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	37	9. 国際誕生年月日	56
14. その他	37	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
V. 治療に関する項目	38	11. 薬価基準収載年月日	57
1. 効能又は効果	38	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	57
2. 用法及び用量	38	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
3. 臨床成績	38	14. 再審査期間	57
VI. 薬効薬理に関する項目	40	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	57
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	40	16. 各種コード	57
2. 薬理作用	40	17. 保険給付上の注意	58
VII. 薬物動態に関する項目	41	XI. 文献	59
1. 血中濃度の推移・測定法	41	1. 引用文献	59
2. 薬物速度論的パラメータ	45	2. その他の参考文献	59
3. 吸収	45	XII. 参考資料	60
4. 分布	45	1. 主な外国での発売状況	60
5. 代謝	46	2. 海外における臨床支援情報	60
6. 排泄	46	XIII. 備考	61
7. トランスポーターに関する情報	46	その他の関連資料	61
8. 透析等による除去率	46		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アリピプラゾールは抗精神病薬として 1987 年より発売されている。

高田製薬株式会社ではアリピプラゾール錠 3mg「タカタ」、アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」、アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」、アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」、アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」、アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」、アリピプラゾール内用液 6mg 分包「タカタ」及びアリピプラゾール内用液 12mg 分包「タカタ」を後発医薬品として開発し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)で求められている規格及び試験方法、安定性試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して申請し、2017 年 2 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) OD 錠は甘味のある製剤である。
- (2) 内用液はグレープフルーツ風味である。
- (3) 重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害が報告されている。(「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」
アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」
アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」
アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」
アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」
アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」
アリピプラゾール内用液 3mg分包「タカタ」
アリピプラゾール内用液 6mg分包「タカタ」
アリピプラゾール内用液 12mg分包「タカタ」

(2) 洋名

Aripiprazole Tablets 3mg “TAKATA”
Aripiprazole Tablets 6mg “TAKATA”
Aripiprazole Tablets 12mg “TAKATA”
Aripiprazole OD Tablets 3mg “TAKATA”
Aripiprazole OD Tablets 6mg “TAKATA”
Aripiprazole OD Tablets 12mg “TAKATA”
Aripiprazole OD Tablets 24mg “TAKATA”
Aripiprazole Fine Granules 1% “TAKATA”
Aripiprazole Oral Solution 3mg “TAKATA”
Aripiprazole Oral Solution 6mg “TAKATA”
Aripiprazole Oral Solution 12mg “TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アリピプラゾール (JAN)

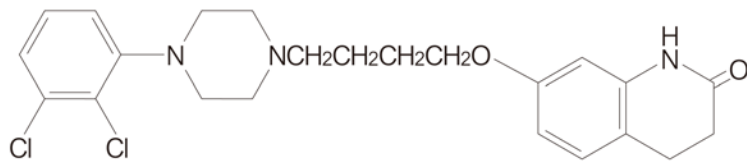
(2) 洋名（命名法）

Aripiprazole (JAN)

(3) ステム

フェニルピペラジン系向精神薬： -piprazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

分子量: 448.39

5. 化学名 (命名法)

7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

129722-12-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸(100)にやや溶けやすく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)





4. 有効成分の定量法




電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

品名		アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」	アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」	アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」
性状		青色の裸錠	白色の裸錠	黄色の裸錠
外形	表面直径	 約 6mm	 約 7mm	 約 8mm
	裏面重さ	 約 0.1g	 約 0.14g	 約 0.18g
	側面厚さ	 約 2.8mm	 約 3.0mm	 約 3.2mm

品名		アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」	アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」	アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」
性状		白色の裸錠			
外形	表面直径	 約 6mm	 約 7mm	 約 8mm	 約 9mm
	裏面重さ	 約 0.09g	 約 0.12g	 約 0.18g	 約 0.3g
	側面厚さ	 約 2.7mm	 約 2.7mm	 約 3.2mm	 約 4.3mm

品名	アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」
性状	白色の細粒

品名	アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」	アリピプラゾール内用液 6mg 分包「タカタ」	アリピプラゾール内用液 12mg 分包「タカタ」
性状	無色澄明の液で、芳香がある。		
pH	2.7～3.5		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

内用液 3mg 分包、6mg 分包、12mg 分包:pH は 2.7~3.5

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

錠 3mg・OD 錠 3mg: 1 錠中 アリピプラゾール 3mg を含む

錠 6mg・OD 錠 6mg: 1 錠中 アリピプラゾール 6mg を含む

錠 12mg・OD 錠 12mg: 1 錠中 アリピプラゾール 12mg を含む

OD 錠 24mg: 1 錠中 アリピプラゾール 24mg を含む

細粒1%: 1 g 中 アリピプラゾール 10mg を含む

内用液 3mg 分包: 1 包(3mL)中 アリピプラゾール 3.0mg を含む

内用液 6mg 分包: 1 包(6mL)中 アリピプラゾール 6.0mg を含む

内用液 12mg 分包: 1 包(12mL)中 アリピプラゾール 12.0mg を含む

(2) 添加物

普通錠	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、青色 2 号アルミニウムレーキ(錠 3mg)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄(錠 12mg)
OD 錠	D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
細粒	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸
内用液	濃グリセリン、プロピレングリコール、塩酸、DL-リンゴ酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、タウマチン、香料

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

●アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」¹⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装/ アルミピロー	6箇月	性状	青色の裸錠	青色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				溶出性(%)	96.3-102.5	95.7-102.6
				定量法(%)	102.16-102.86	101.62-102.77
				純度試験	適	適
	バラ包装	6箇月	バラ包装	性状	青色の裸錠	青色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				溶出性(%)	96.3-102.5	97.1-102.1
				定量法(%)	102.16-102.86	101.53-101.80
				純度試験	適	適
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3箇月	性状	青色の裸錠	青色の裸錠
				溶出性(%)	96.0-99.3	98.7-101.7
				定量法(%)	100.9	100.9
				純度試験	適	適
	25℃ 75%RH	遮光開放	3箇月	性状	青色の裸錠	青色の裸錠
				溶出性(%)	96.0-99.3	100.2-102.6
				定量法(%)	100.9	101.0
				純度試験	適	適
	25℃ 60%RH	遮光開放	3箇月	性状	青色の裸錠	青色の裸錠
				溶出性(%)	96.0-99.3	99.9-100.9
				定量法(%)	100.9	100.6
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120万 lx・hr	性状	青色の裸錠	青色の裸錠
				溶出性(%)	96.0-99.3	97.1-99.9
				定量法(%)	100.9	99.7
				純度試験	適	適
				硬度(N)	49.8	37.6

※1: 15日より自主規格外

●アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」²⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装/ アルミピロー	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				溶出性(%)	93.8-101.8	96.0-103.9
				定量法(%)	100.25-102.32	102.00-103.40
				純度試験	適	適
	バラ包装	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠	
			確認試験	適	適	
			製剤均一性	適	適	
			溶出性(%)	93.8-101.8	95.5-104.0	
			定量法(%)	100.25-102.32	101.37-101.99	
			純度試験	適	適	
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				溶出性(%)	97.5-99.6	97.1-101.0
				定量法(%)	100.7	100.1
				純度試験	適	適
				硬度(N)	54.2	42.4
	25℃ 75%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				溶出性(%)	97.5-99.6	98.8-100.0
				定量法(%)	100.7	101.2
				純度試験	適	適
				硬度(N)	54.2	25.8 ^{※1}
	25℃ 60%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				溶出性(%)	97.5-99.6	98.4-100.1
				定量法(%)	100.7	100.6
				純度試験	適	適
				硬度(N)	54.2	32.2
	1000lx	気密容器	120 万 lx・hr	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
溶出性(%)				97.5-99.6	97.5-100.3	
定量法(%)				100.7	100.6	
純度試験				適	適	
硬度(N)				54.2	46.6	

※1: 15 日より自主規格外

●アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」³⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装/ アルミピロー	6箇月	性状	黄色の裸錠	黄色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				溶出性(%)	89.4-100.0	92.0-104.6
				定量法(%)	101.34-102.09	101.87-102.78
		純度試験	適	適		
		バラ包装	6箇月	性状	黄色の裸錠	黄色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				溶出性(%)	89.4-100.0	96.1-104.3
定量法(%)	101.34-102.09			101.58-103.15		
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3箇月	性状	黄色の裸錠	黄色の裸錠
				溶出性(%)	97.1-98.9	96.6-100.0
				定量法(%)	100.6	99.8
				純度試験	適	適
	25℃ 75%RH	遮光開放	3箇月	性状	黄色の裸錠	黄色の裸錠
				溶出性(%)	97.1-98.9	97.5-100.2
				定量法(%)	100.6	100.6
				純度試験	適	適
	25℃ 60%RH	遮光開放	3箇月	性状	黄色の裸錠	黄色の裸錠
				溶出性(%)	97.1-98.9	96.9-99.7
				定量法(%)	100.6	100.1
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120万 lx・hr	性状	黄色の裸錠	黄色の裸錠
				溶出性(%)	97.1-98.9	96.6-99.6
				定量法(%)	100.6	100.8
				純度試験	適	適
				硬度(N)	58.6	46.5

●アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」⁴⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装/ アルミピロー	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	15-20	14-18
				溶出性(%)	91.3-98.8	91.0-98.8
				定量法(%)	101.55-101.94	101.16-101.97
				純度試験	適	適
		バラ包装	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	15-20	15-19
				溶出性(%)	91.3-98.8	91.5-99.8
				定量法(%)	101.55-101.94	100.89-102.01
				純度試験	適	適
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-30	24-28
				溶出性(%)	91.6-95.8	93.3-98.1
				定量法(%)	99.3	99.0
				純度試験	適	適
	25℃ 75%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-30	14-15
				溶出性(%)	91.6-95.8	93.4-96.8
				定量法(%)	99.3	101.7
				純度試験	適	適
	25℃ 60%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-30	18-19
				溶出性(%)	91.6-95.8	90.5-95.3
				定量法(%)	99.3	99.9
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120 万 lx・hr	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-30	24-28
				溶出性(%)	91.6-95.8	92.3-95.2
				定量法(%)	99.3	101.3
				純度試験	適	適
				硬度(N)	62.7	66.6

●アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」⁵⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装/ アルミピロー	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	16-25	16-22
				溶出性(%)	84.8-92.1	87.5-95.9
				定量法(%)	101.32-101.82	101.26-102.02
				純度試験	適	適
	バラ包装	6 箇月	バラ包装	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	16-25	17-24
				溶出性(%)	84.8-92.1	86.0-94.9
				定量法(%)	101.32-101.82	101.11-102.46
				純度試験	適	適
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	22-26	20-22
				溶出性(%)	91.1-94.2	92.4-93.7
				定量法(%)	99.6	100.0
				純度試験	適	適
	25℃ 75%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	22-26	14-15
				溶出性(%)	91.1-94.2	92.0-95.6
				定量法(%)	99.6	100.4
				純度試験	適	適
	25℃ 60%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	22-26	16-18
				溶出性(%)	91.1-94.2	91.4-96.3
				定量法(%)	99.6	99.2
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120 万 lx・hr	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	22-26	18-26
				溶出性(%)	91.1-94.2	91.2-95.6
				定量法(%)	99.6	100.1
				純度試験	適	適
				硬度(N)	54.2	57.8

●アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」⁶⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装/ アルミピロー	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	22-30	20-31
				溶出性(%)	81.9-91.0	83.7-92.0
				定量法(%)	101.83-102.21	100.75-101.81
				純度試験	適	適
		バラ包装	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	22-30	22-32
				溶出性(%)	81.9-91.0	80.4-89.1
				定量法(%)	101.83-102.21	101.36-101.93
				純度試験	適	適
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-29	22-27
				溶出性(%)	89.1-93.8	91.1-92.8
				定量法(%)	101.3	101.3
				純度試験	適	適
	25℃ 75%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-29	17-19
				溶出性(%)	89.1-93.8	90.8-94.0
				定量法(%)	101.3	102.5
				純度試験	適	適
	25℃ 60%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-29	22-23
				溶出性(%)	89.1-93.8	89.6-93.2
				定量法(%)	101.3	102.5
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120 万 lx・hr	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	25-29	25-29
				溶出性(%)	89.1-93.8	88.8-93.7
				定量法(%)	101.3	100.6
				純度試験	適	適
硬度(N)	59.1	69.6				

●アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」⁷⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装/ アルミピロー	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	24-33	23-36
				溶出性(%)	78.8-94.3	78.8-89.1
				定量法(%)	100.19-100.95	101.74-102.35
				純度試験	適	適
		バラ包装	6 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				確認試験	適	適
				製剤均一性	適	適
				崩壊性(秒)	24-33	24-37
				溶出性(%)	78.8-94.3	78.1-88.6
				定量法(%)	100.19-100.95	101.91-102.35
				純度試験	適	適
苛酷試験	40℃	遮光 気密	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	30-38	23-32
				溶出性(%)	87.6-94.3	90.0-94.5
				定量法(%)	102.3	102.3
				純度試験	適	適
	25℃ 75%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	30-38	22-24
				溶出性(%)	87.6-94.3	89.3-92.9
				定量法(%)	102.3	103.3
				純度試験	適	適
	25℃ 60%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	30-38	25-30
				溶出性(%)	87.6-94.3	89.2-92.8
				定量法(%)	102.3	102.7
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120 万 lx・hr	性状	白色の裸錠	白色の裸錠
				崩壊性(秒)	30-38	27-35
				溶出性(%)	87.6-94.3	88.0-93.1
				定量法(%)	102.3	102.2
				純度試験	適	適
硬度(N)	63.2	69.8				

※1: 1 箇月より自主規格外

●アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」⁸⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
長期保存試験	25℃ 60%RH	バラ包装	24 箇月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				確認試験	適	適
				粒度	適	適
				溶出性(%)	92.7-100.1	96.1-102.4
				定量法(%)	100.28-101.36	98.35-98.77
				純度試験	適	適
加速試験	40℃ 75%RH	バラ包装	6 箇月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				確認試験	適	適
				粒度	適	適
				溶出性(%)	92.7-100.1	97.1-103.2
				定量法(%)	100.28-101.36	98.91-99.67
				純度試験	適	適
苛酷試験	60℃	遮光 気密	3 箇月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				溶出性(%)	90.3-96.2	98.3-100.6
				定量法(%)	101.64	99.04
				純度試験	適	不適 ^{※1}
	25℃ 91%RH	遮光開放	3 箇月	性状	白色の細粒	白色の細粒
				溶出性(%)	90.3-96.2	98.8-101.2
				定量法(%)	101.64	99.76
				純度試験	適	適
	1000lx	気密容器	120 万 lx・hr	性状	白色の細粒	白色の細粒
				溶出性(%)	90.3-96.2	88.8-98.9
				定量法(%)	101.64	101.40
				純度試験	適	適

※1: 2 箇月より規格外(1 箇月まで規格内)

●アリピプラゾール内用液 3mg「タカタ」⁹⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	分包品	6 箇月	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				確認試験	適	適
				pH	3.07-3.08	3.16
				製剤均一性	適	適
				定量法(%)	99.80-100.04	99.24-99.66
				純度試験	適	適
				微生物限度試験	適	適

●アリピプラゾール内用液 6mg「タカタ」¹⁰⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	分包品	6 箇月	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				確認試験	適	適
				pH	3.07-3.08	3.15-3.16
				製剤均一性	適	適
				定量法(%)	99.99-100.27	99.39-99.64
				純度試験	適	適
				微生物限度試験	適	適

●アリピプラゾール内用液 12mg「タカタ」¹¹⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃ 75%RH	分包品	6 箇月	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				確認試験	適	適
				pH	3.13	3.15-3.16
				製剤均一性	適	適
				定量法(%)	100.20-100.24	99.41-99.88
				純度試験	適	適
				微生物限度試験	適	適
苛酷試験	60℃	分包品	3 箇月	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				pH	3.22	3.20
				定量法(%)	98.47	98.40
				純度試験	適	不適 ^{※2)}
	5℃	分包品	3 箇月	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				pH	3.22	3.20
				定量法(%)	98.47	99.00
				純度試験	適	適
	温度循環 ^{※1)}	分包品	2 週間	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				pH	3.22	3.19
				定量法(%)	98.47	97.87
				純度試験	適	適
	1000lx	透明な共栓三角フラスコ	8 日間	性状	無色澄明の液で、芳香がある	無色澄明の液で、芳香がある
				pH	3.22	3.23
				定量法(%)	98.47	97.87
				純度試験	適	適

※1: -10℃ (10 時間保存) → 2 時間で 40℃ に昇温 → 40℃ (10 時間保存) → 2 時間で -10℃ に降温後、5℃ で 2 週間保存

※2: 3 箇月目で規格外になった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

<内用液>

- ・煮沸の有無にかかわらず水道水は、混合すると含量が低下するので混合しないこと。
- ・下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。
 - 1) 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル(フェノバルビタール)、トリクロロールシロップ(トリクロホスナトリウム)、抗精神病薬のニューレプチル内服液(プロペリシアジン)、抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアトラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)
 - 2) 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁
- ・ミネラルウォーターは、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

7. 溶出性

生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価^{12)~20)}

●アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」

アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」は、標準製剤(錠、3mg)の後発医薬品として開発されたことから、「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)の別紙1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、溶出挙動の類似性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」

標準製剤:錠、3mg

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第1液

pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8=溶出試験第2液

回転数:50rpm及び100rpm

試験回数:各12ベッセル

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、60、120、240及び360
	pH1.2	5、10及び15
	pH5.0	5、10、15、30、45、60、90、120及び180
	pH6.8	5、10、15、30、60及び360
100rpm	pH5.0	5、10、15、30、45、60及び90

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。

【本試験では pH1.2 が該当】

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

【本試験では pH5.0(50rpm 及び 100rpm) が該当】

- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、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 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

【本試験では水が該当】

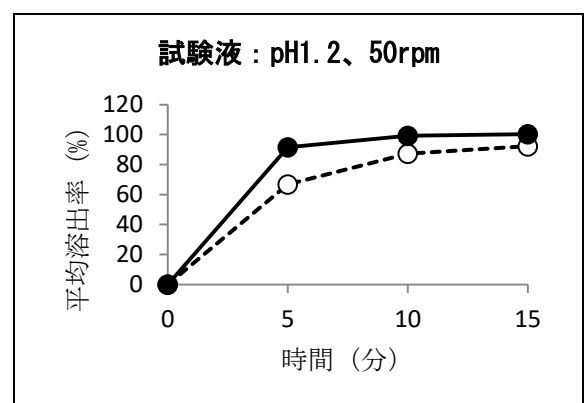
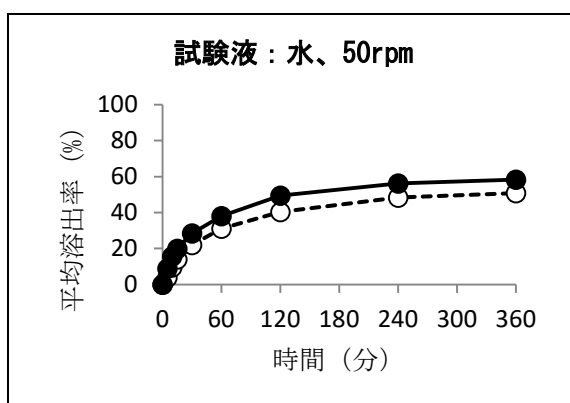
- c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。

【本試験では pH6.8 が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の類似性を評価した結果を「表 溶出挙動の類似性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。



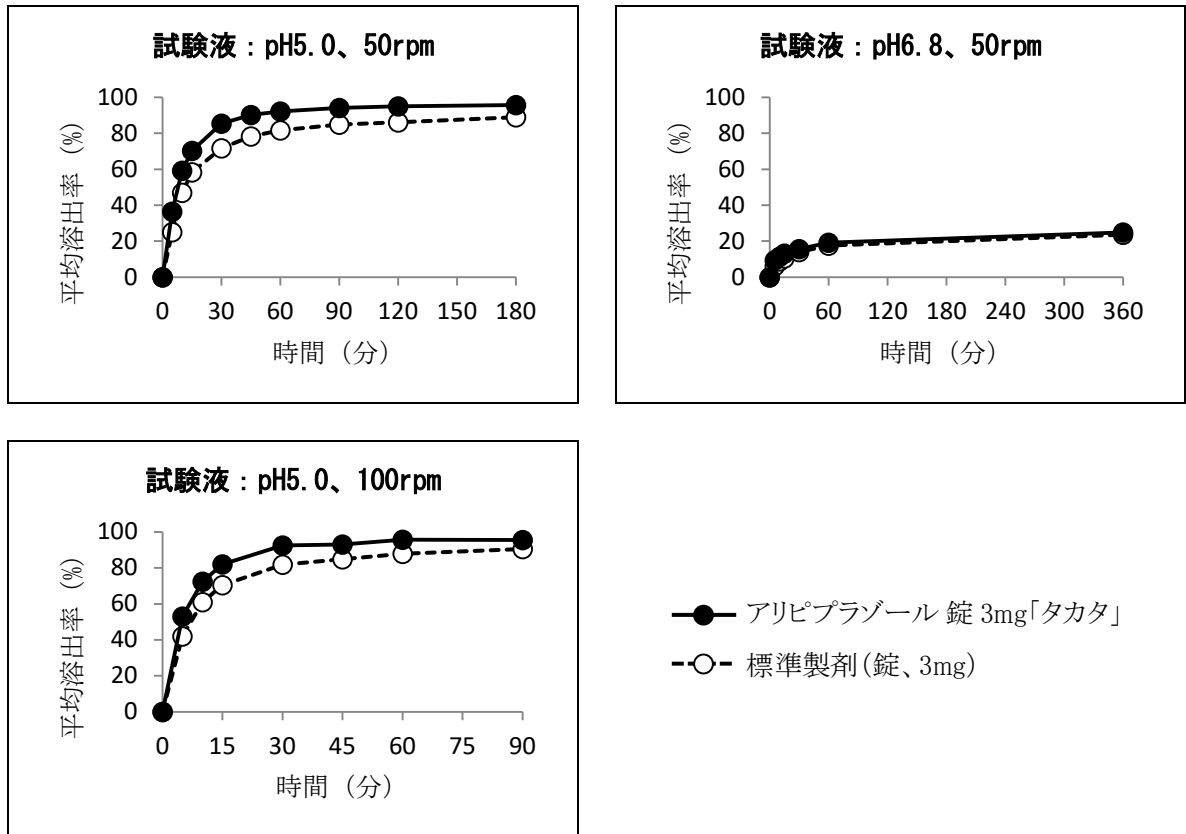


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		
50rpm	水	30	22.1	28.5	適
		360	50.8	58.4	
	pH1.2	15	92.3	100.3	適
		pH5.0	15	58.3	70.2
	90		84.9	94.0	
	pH6.8	15	10.5	13.1	適
360		23.6	24.9		
100rpm	pH5.0	15	70.4	82.0	適
		45	84.8	93.0	

●アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」

アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」は、アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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)の別紙 2 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」に従い、溶出挙動を比較して生物学的同等性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」

標準製剤:アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第1液

pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8=溶出試験第2液

回転数:50rpm及び100rpm

・試験回数:各12ベッセル

注意) 水、pH6.8はアリピプラゾールの溶解度の影響を考慮し、標準製剤を2錠用いて含量を試験製剤に合わせて試験を行った。

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、60、120、240及び360
	pH1.2	5、10及び15
	pH5.0	5、10、15、30、45、60、90、120及び180
	pH6.8	5、10、15、30、60及び360
100rpm	pH5.0	5、10、15、30、45、60及び90

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

【本試験ではpH1.2が該当】

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

【本試験ではpH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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±6%の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。

【本試験では水・pH6.8が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では pH1.2・pH5.0 (50rpm 及び 100rpm) が該当】

- b. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では水・pH6.8 が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

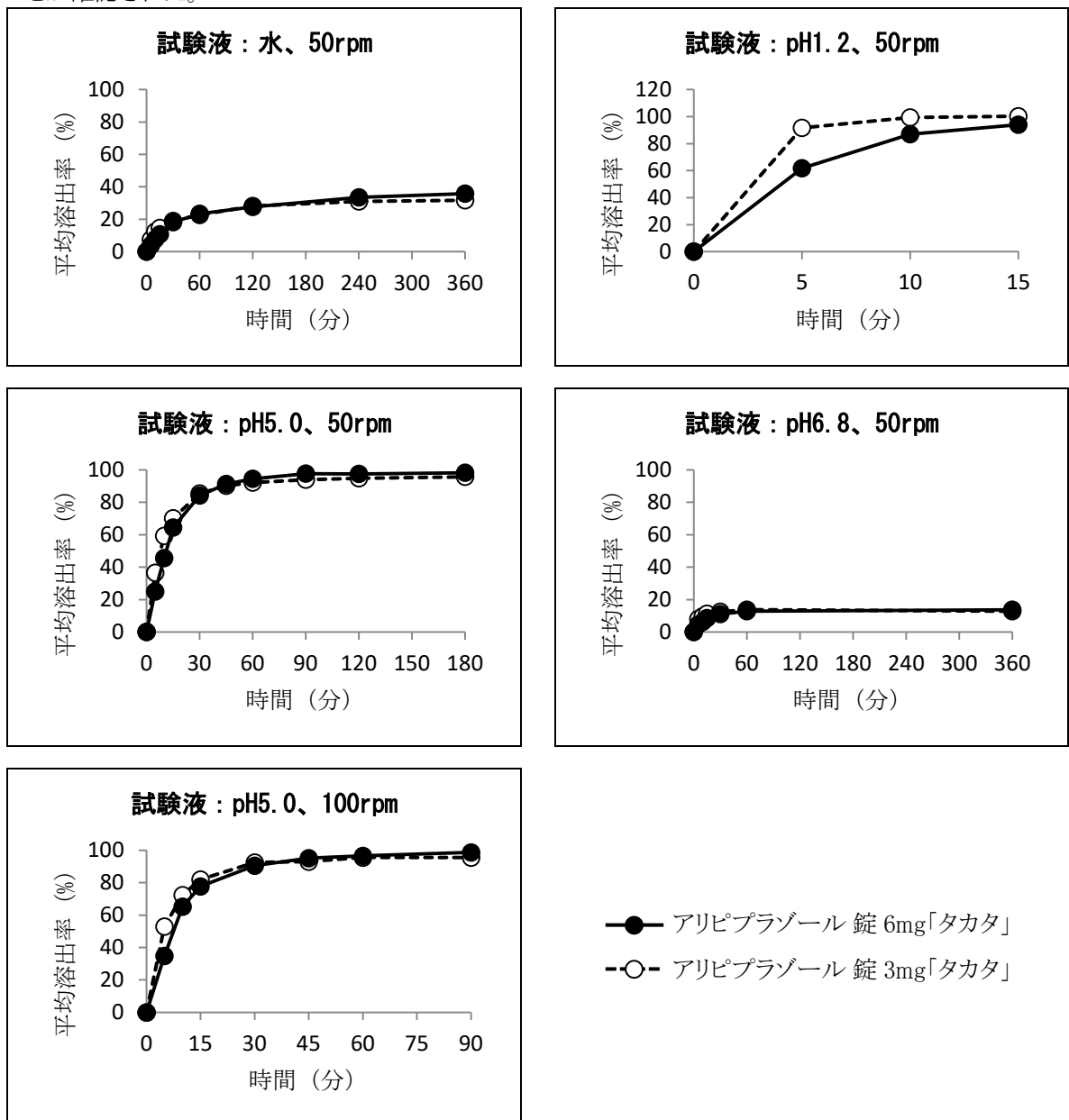


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定	
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		平均溶出率	個々の溶出率
50rpm	水	15	14.7	10.8	適	適
		360	31.7	35.9		
	pH1.2	15	100.3	94.1	適	適
		pH5.0	15	70.2		
	30		85.4	84.1		
	pH6.8	15	11.2	8.5	適	適
360		12.9	13.7			
100rpm	pH5.0	15	82.0	77.8	適	適

●アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」

アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」は、アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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)の別紙 2 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」に従い、溶出挙動を比較して生物学的同等性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」

標準製剤:アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第 1 液

pH5.0=pH5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8=溶出試験第 2 液

回転数:50rpm 及び 100rpm

試験回数:各 12 ベッセル

注意) 水、pH6.8 はアリピプラゾールの溶解度の影響を考慮し、標準製剤を 4 錠用いて含量を試験製剤に合わせて試験を行った。

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、60、120、240 及び 360
	pH1.2	5、10 及び 15
	pH5.0	5、10、15、30、45、60、90、120 及び 180
	pH6.8	5、10、15、30、60 及び 360
100rpm	pH5.0	5、10、15、30、45、60 及び 90

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

【本試験ではpH1.2が該当】

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

【本試験ではpH5.0(50rpm 及び 100rpm)が該当】

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

【本試験では水・pH6.8が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験ではpH1.2・pH5.0(50rpm 及び 100rpm)が該当】

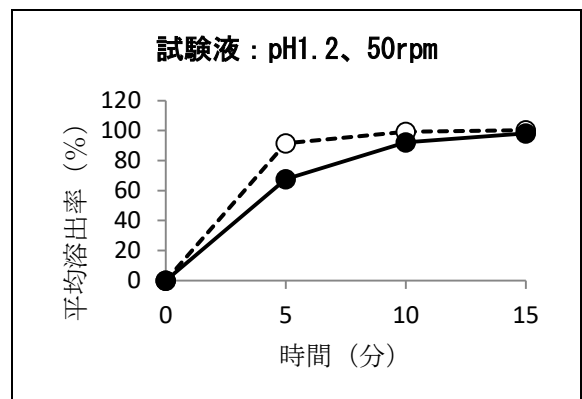
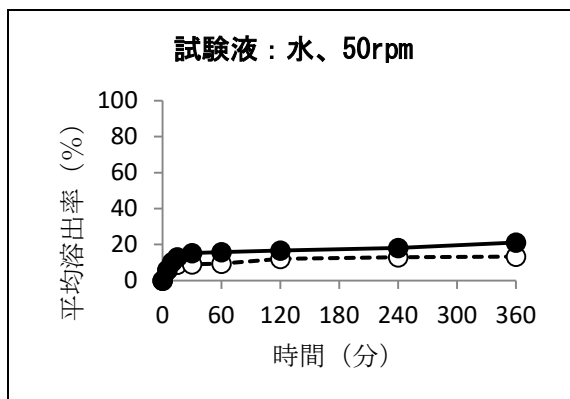
- b. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では水・pH6.8が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。



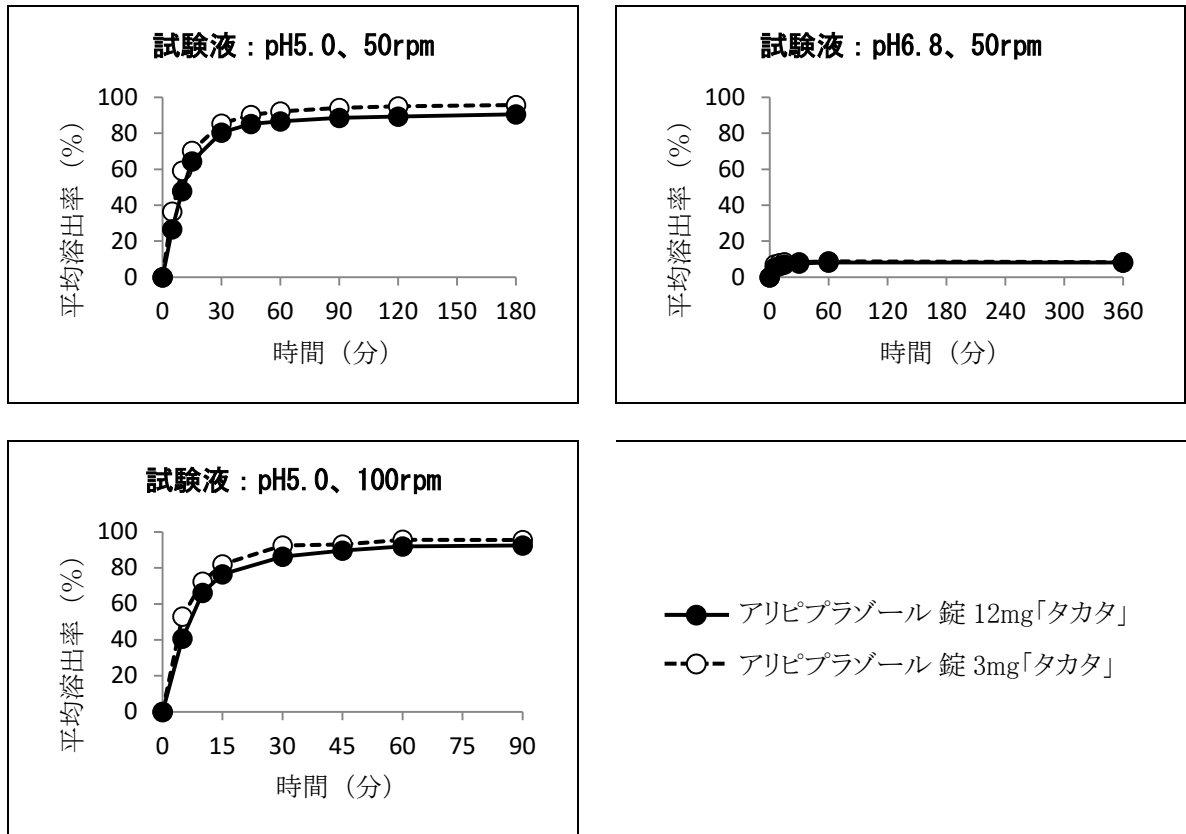


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定	
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		平均溶出率	個々の溶出率
50rpm	水	15	8.8	12.9	適※	適
		30	9.1	15.3		
		60	9.4	15.8		
		120	12.0	16.7		
	pH1.2	15	100.3	98.2	適	適
	pH5.0	15	70.2	64.3	適	適
		30	85.4	80.3		
pH6.8	360	8.4	8.1	適	適	
100rpm	pH5.0	15	82.0	76.4	適	適

※ f2 関数の結果、61 以上であった。

●アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」

アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」は、標準製剤(OD 錠、3mg)の後発医薬品として開発されたことから、「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)の別紙 1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、溶出挙動の類似性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」

標準製剤:OD 錠、3mg

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第1液

pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8=溶出試験第2液

回転数:50rpm及び100rpm

試験回数:各12ベッセル

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240及び360
	pH1.2	5、10及び15
	pH5.0	5、10、15、20、30、45及び60
	pH6.8	5、10、15、30、60及び360
100rpm	pH5.0	5、10、15、20、30、45及び60

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

【本試験ではpH1.2、pH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は42以上である。

【本試験では水が該当】

b. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

【本試験ではpH6.8が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の類似性を評価した結果を「表 溶出挙動の類似性の判定結果」に示した。

試験製剤及び標準製剤の溶出挙動を比較したところ、pH1.2及びpH6.8において判定基準に適合したが、水及びpH5.0(50rpm及び100rpm)において判定基準に適合しなかった。これにより、溶出挙動の類似性は確認できなかった。

なお、水において試験製剤及び標準製剤の溶出率に著しい差が認められたが、その他の試験液において著しい差が認められなかったことから、試験製剤及び標準製剤の溶出挙動に特異的に著しい差は認められないと考えられた。^{注1、注2)}

注1) 「著しい差」とは、以下の2つのいずれかを意味する。

- ① 溶出の速い方の製剤の平均溶出率が80%に達した時点で他方の製剤の平均溶出率が50%以下であるとき。
- ② 溶出の速い方の製剤の平均溶出率が15分で85%以上であるときに、溶出の遅い方の製剤の平均溶出率がもう一方の製剤の平均溶出率に対して60%以下であるとき。

注2) 「特異的な差」とは、pH6.8付近(ただし、塩基性薬物はpH3.0~6.8)で標準製剤と試験製剤の溶出率に「著しい差」が観測され、それ以外の試験条件では「著しい差」が観測されない条件がある場合を意味する。

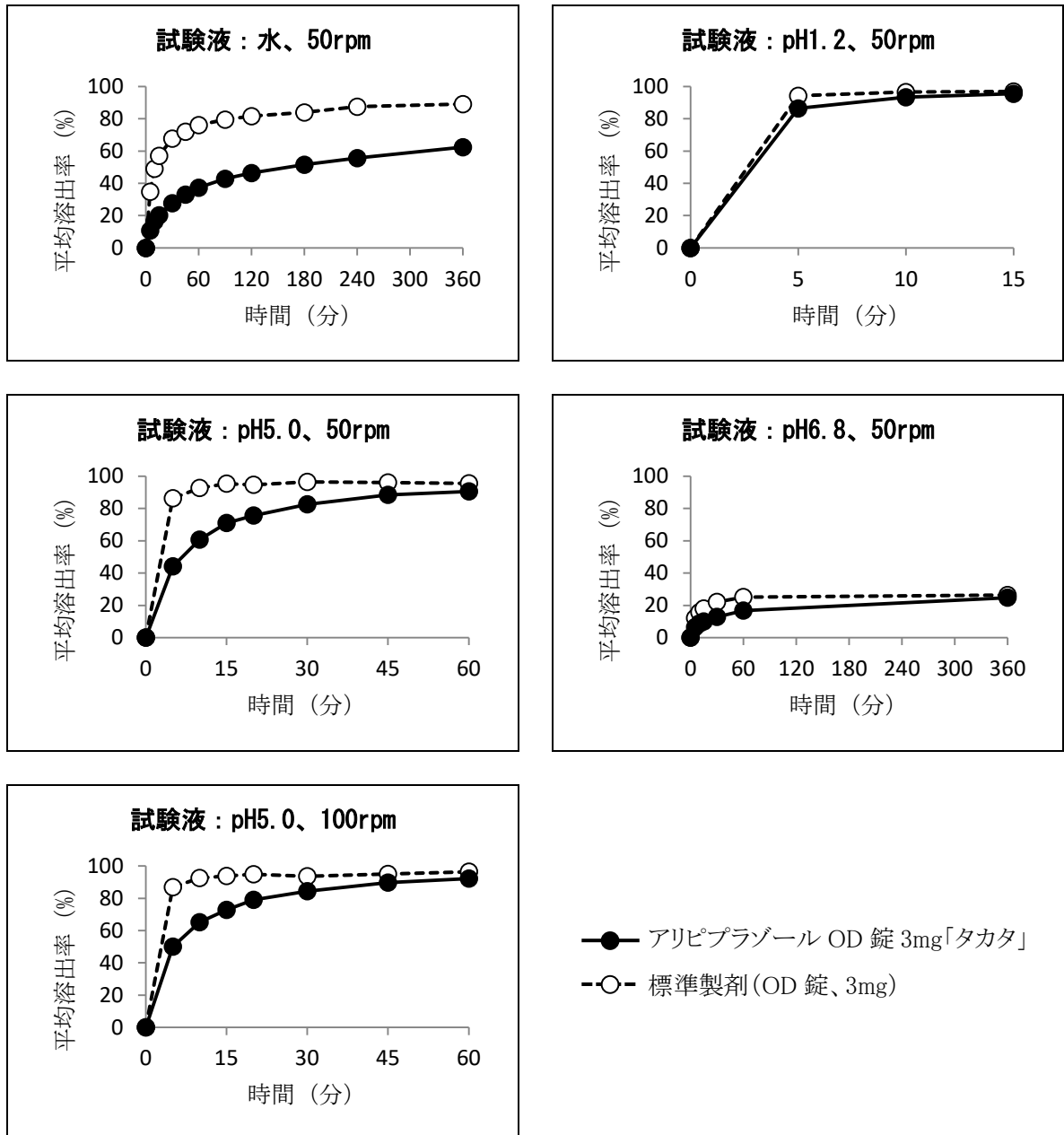


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		
50rpm	水	15	57.0	20.2	不適
		180	84.0	51.6	
	pH1.2	15	96.9	95.6	適
	pH5.0	15	95.3	71.0	不適
	pH6.8	15	18.0	9.9	適
360		26.4	24.7		
100rpm	pH5.0	15	93.8	72.8	不適

●アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」

アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」は、アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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)の別紙 2 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」に従い、溶出挙動を比較して生物学的同等性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」

標準製剤:アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第 1 液

pH5.0=pH5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8=溶出試験第 2 液

回転数:50rpm 及び 100rpm

試験回数:各 12 ベッセル

(注意) 水、pH6.8 はアリピプラゾールの溶解度の影響を考慮し、標準製剤を 2 錠用いて含量を試験製剤に合わせて試験を行った。

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240 及び 360
	pH1.2	5、10 及び 15
	pH5.0	5、10、15、20、30、45 及び 60
	pH6.8	5、10、15、30、60 及び 360
100rpm	pH5.0	5、10、15、20、30、45 及び 60

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

【本試験ではpH1.2が該当】

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は50以上である。

【本試験ではpH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

b. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が61以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

【本試験では水・pH6.8が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験ではpH1.2・pH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

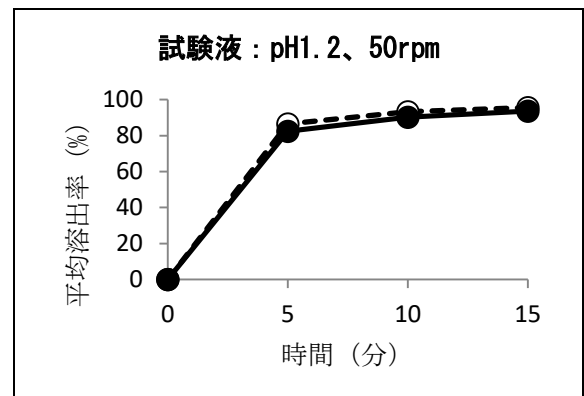
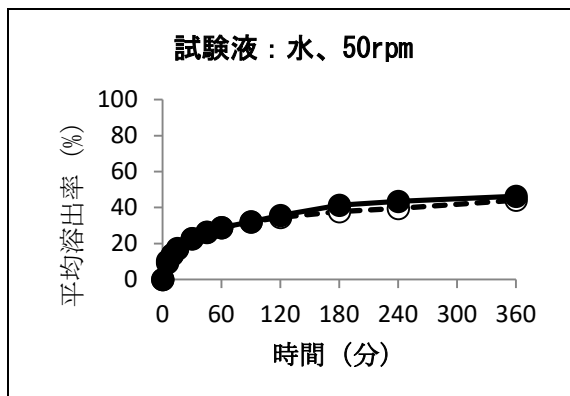
b. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では水・pH6.8が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。



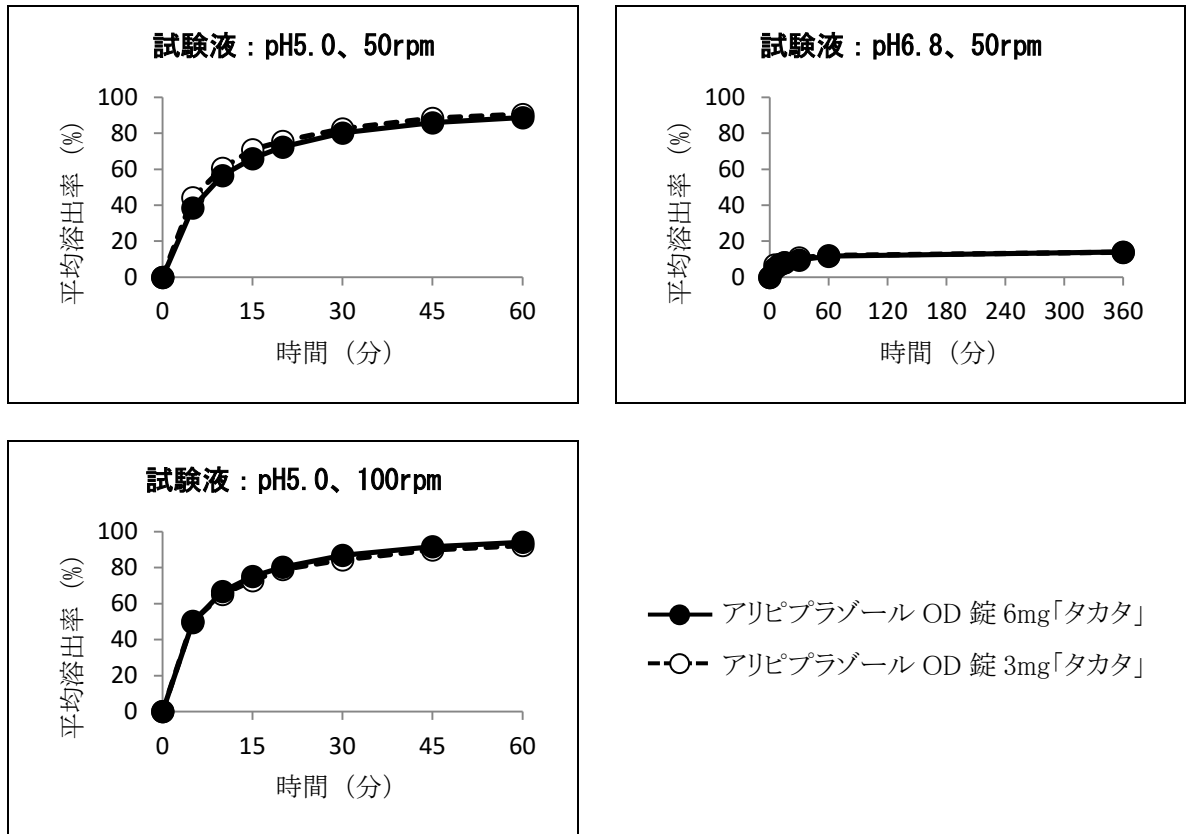


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定	
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		平均溶出率	個々の溶出率
50rpm	水	30	22.7	22.8	適	適
		360	44.1	46.3		
	pH1.2	15	95.6	93.6	適	適
		pH5.0	15	71.0		
	pH5.0	30	82.6	80.2	適	適
		pH6.8	15	8.2		
pH6.8	360	13.9	14.0	適	適	
	100rpm	pH5.0	15			72.8
30			84.3	86.8		

●アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」

アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」は、アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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)の別紙 2 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」に従い、溶出挙動を比較して生物学的同等性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」

標準製剤:アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第1液

pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8=溶出試験第2液

回転数:50rpm及び100rpm

試験回数:各12ベッセル

注意) 水、pH6.8はアリピプラゾールの溶解度の影響を考慮し、標準製剤を4錠用いて含量を試験製剤に合わせて試験を行った。

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240及び360
	pH1.2	5、10及び15
	pH5.0	5、10、15、20、30、45及び60
	pH6.8	5、10、15、30、60及び360
100rpm	pH5.0	5、10、15、20、30、45及び60

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

【本試験では、pH1.2が該当】

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

下記のいずれかに適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である。

【本試験では、pH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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±6%の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。

【本試験では、水・pH6.8が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【本試験では、pH1.2・pH5.0(50rpm 及び 100rpm)が該当】

- b. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

【本試験では、水・pH6.8 が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。

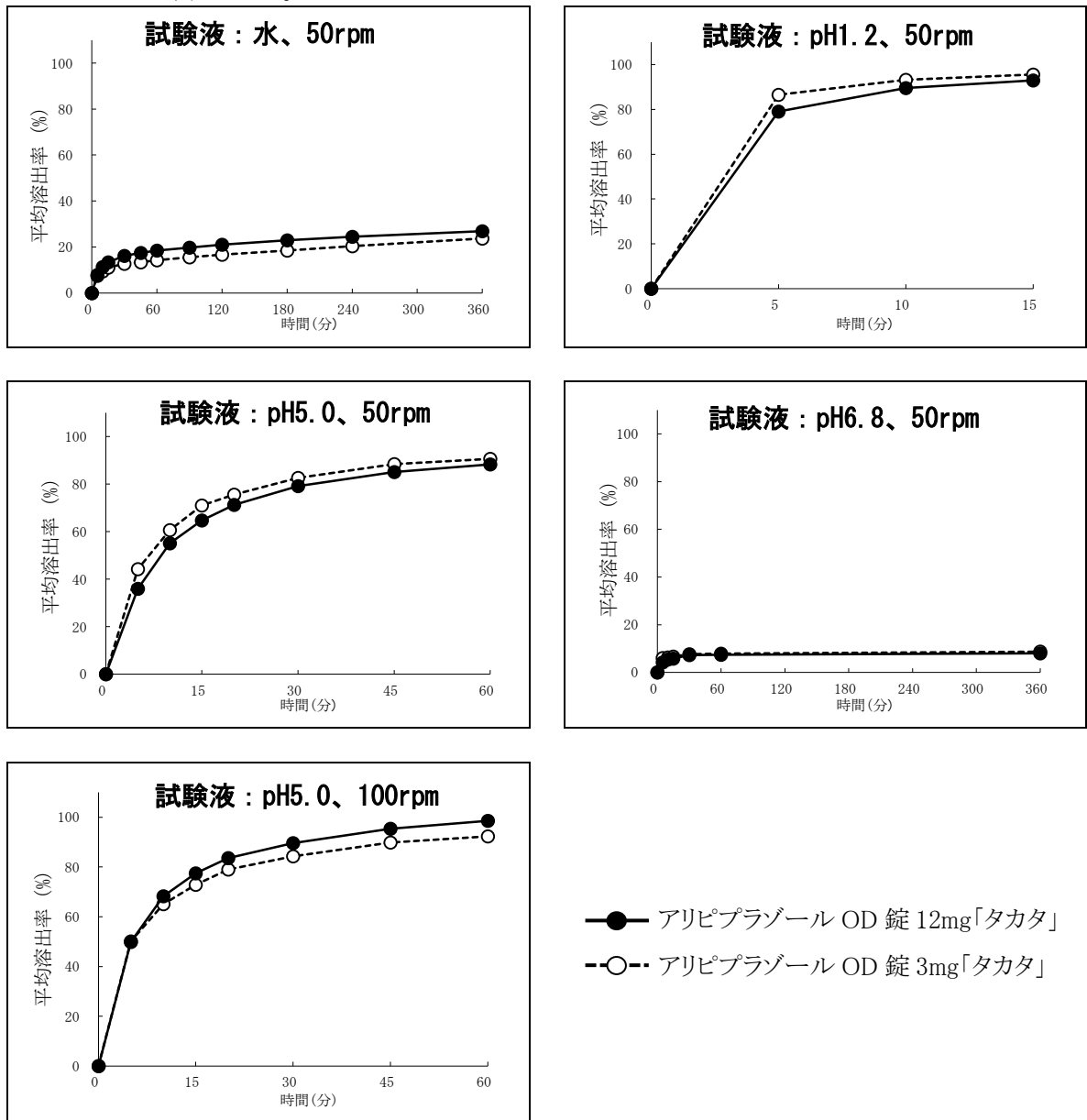


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定	
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		平均溶出率	個々の溶出率
50rpm	水	30	12.7	16.1	適	/
		360	23.7	26.9		適
	pH1.2	15	95.6	93.0	適	適
	pH5.0	15	71.0	64.7	適	/
		30	82.6	79.1		適
pH6.8	360	8.7	8.0	適	適	
100rpm	pH5.0	15	72.8	77.5	適	/
		30	84.3	89.6		適

●アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」

アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」は、アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」の含量が異なる製剤として開発されたことから、「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)の別紙 2 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」に従い、溶出挙動を比較して生物学的同等性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」

標準製剤:アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第 1 液

pH5.0=pH5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8=溶出試験第 2 液

回転数:50rpm 及び 100rpm

試験回数:各 12 ベッセル

注意) 水、pH6.8 はアリピプラゾールの溶解度の影響を考慮し、標準製剤を 8 錠用いて含量を試験製剤に合わせて試験を行った。

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、45、60、90、120、180、240 及び 360
	pH1.2	5、10 及び 15
	pH5.0	5、10、15、20、30、45 及び 60
	pH6.8	5、10、15、30、60 及び 360
100rpm	pH5.0	5、10、15、20、30、45 及び 60

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

I. 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

【本試験では、pH1.2が該当】

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しな場合

下記のいずれかに適合する。

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値は50以上である。

【本試験では、pH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

- b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき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 $\pm 6\%$ の範囲にあるか、又はf2関数の値が61以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

【本試験では、水・pH6.8が該当】

II. 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

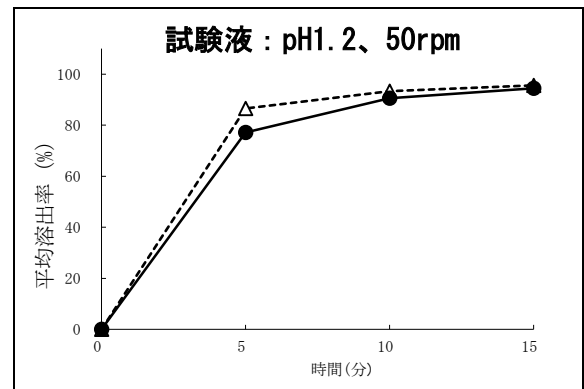
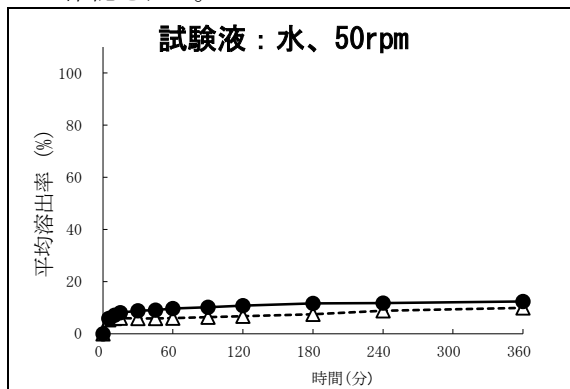
【本試験では、pH1.2・pH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

- b. 標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【本試験では、水・pH6.8が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の同等性を評価した結果を「表 溶出挙動の同等性の判定結果」に示した。この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が同等と判定されたことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であることが確認された。



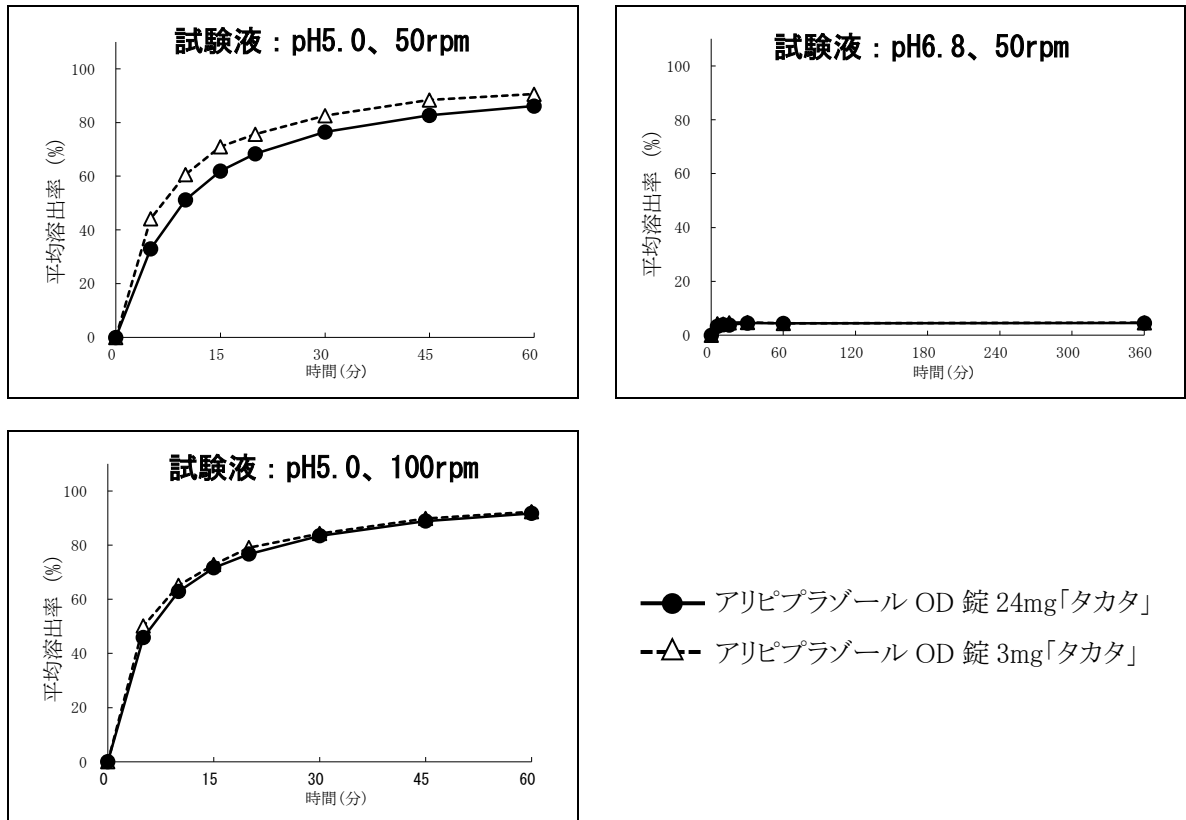


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の同等性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定		
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)	平均溶出率	平均溶出率	個々の溶出率	
50rpm	水	15	6.0	8.0	適	—	
		360	9.9	12.4		適	
	pH1.2	15	95.6	94.5	適	適	
		pH5.0	15	71.0	61.9	適	—
			30	82.6	76.5		適
pH6.8	360	4.7	4.6	適	適		
100rpm	pH5.0	15	72.8	71.6	適	—	
		30	84.3	83.4		適	

●アリピプラゾール細粒1%「タカタ」

アリピプラゾール細粒1%「タカタ」は、標準製剤(散、1%)の後発医薬品として開発されたことから、「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)の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、溶出挙動の類似性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール細粒1%「タカタ」

標準製剤:散、1%

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:900mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第1液

pH5.0=pH5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8=溶出試験第2液

回転数:50rpm及び100rpm

試験回数:各12ベッセル

・試験時間:表を参照。

回転数	試験液	試験時間(分)
50rpm	水	5、10、15、30、60、120、240及び360
	pH1.2	5、10及び15
	pH5.0	5、10、15、30、60、120及び180
	pH6.8	5、10、15、30、60及び360
100rpm	pH5.0	5、10、15、30、45、60及び120

・分析法:液体クロマトグラフィー

・判定基準

以下、ガイドラインの判定基準より該当部分を記載。

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

【本試験ではpH1.2が該当】

②標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

【本試験ではpH5.0(50rpm及び100rpm)が該当】

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、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±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

【本試験では水が該当】

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

【本試験ではpH6.8が該当】

・試験結果

試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線の結果を「図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線」に、また、溶出挙動の類似性を評価した結果を「表 溶出挙動の類似性の判定結果」に示した。

この結果、水、pH1.2、pH5.0、pH6.8、pH5.0(100rpm)においてはガイドラインに示された基準に適合し、両製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。

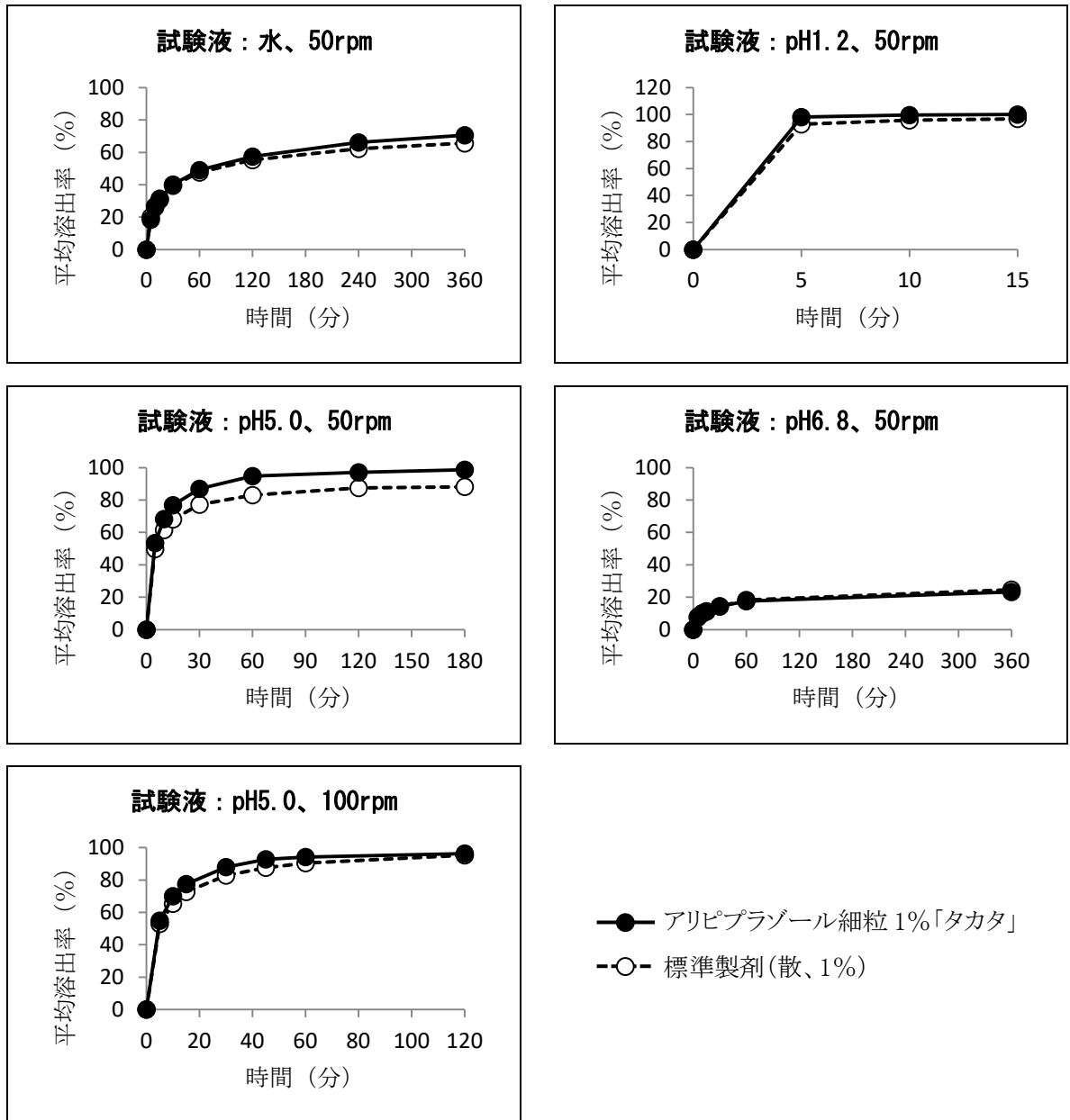


図 試験製剤と標準製剤の平均溶出曲線

表 溶出挙動の類似性の判定結果

試験条件			標準製剤	試験製剤	判定
回転数	試験液	判定時間(分)	平均溶出率(%)		
50rpm	水	15	31.5	30.7	適
		360	65.7	70.6	
	pH1.2	15	96.8	100.2	適
		pH5.0	15	68.0	76.7
	60		83.0	94.7	
	pH6.8	15	11.3	11.1	適
360		24.6	23.3		
100rpm	pH5.0	15	72.6	77.5	適
		30	82.8	88.0	

●アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」

アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」は、標準製剤(内用液、0.1%)の後発医薬品として開発されたことから、「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)の別紙 1 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、溶出挙動の類似性を評価した。

・薬剤

試験製剤:アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」

標準製剤:内用液、0.1%

・試験方法:日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

・試験条件

試験液量:アリピプラゾール 3mg に対し、897mL

試験液温:37°C±0.5°C

試験液:水

pH1.2=溶出試験第 1 液

pH3.0=pH3.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液

pH4.0=pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液

pH5.0=pH5.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8=溶出試験第 2 液

回転数:50rpm

試験回数:1 ベッセル

・試験時間及び判定基準

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、各試験液における試験製剤及び標準製剤の溶解性について確認する。規定される全ての試験液において、試験製剤及び標準製剤が溶解している(澄明な液である)ことが確認できれば、15 分以内に 85%以上溶出した医薬品とみなす。

・試験結果

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、規定される試験液において溶解していることを確認した結果、全ての試験液において試験製剤及び標準製剤ともに溶解していたため、両製剤はすべての試験液で 15 分以内に 85%以上溶出した医薬品とみなし、溶出挙動が類似していることを確認した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法(波長 215~219nm 及び 253~257nm)

(2) 薄層クロマトグラフィー(TLC 法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器:紫外吸光光度計

カラム:内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

波長:254nm

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。
2. 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。)
3. 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。
4. **口腔内崩壊錠のみの注意事項**
本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。
5. **内用液のみの注意事項**
 - ・本剤を直接服用するよう指導すること。
 - ・煮沸の有無にかかわらず水道水は、混合すると含量が低下するので希釈して使用しないよう指導すること。(「VIII.14. 適用上の注意<内用液>(3)」の項参照)
 - ・茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「VIII.14. 適用上の注意<内用液>(3)」の項参照)
 - ・ミネラルウォーターは、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。(「VIII.14. 適用上の注意<内用液>(3)」の項参照)
 - ・分包品(3mL、6mL、12mL)は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾラピン、クロルプロマジン塩酸塩、クエチアピンフマル酸塩、ブロナンセリン、クロザピン、パリペリドン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²¹⁾

アリピプラゾールはドパミン部分作動薬である。作動薬としての作用以外にドパミン濃度の高い部位ではドパミンの作用を阻害し、D₂受容体への刺激を低下させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{22)~24)}

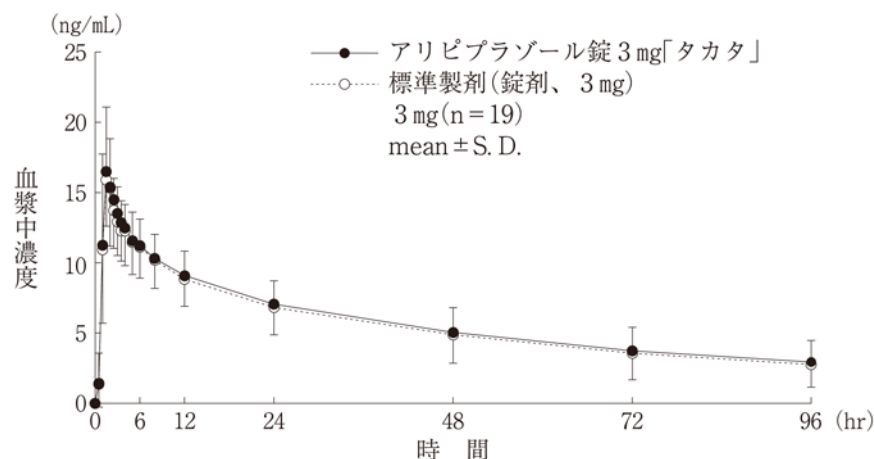
		最高血中濃度到達時間(hr)	被験数
アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」		1.58 ± 0.38	19
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	水なしで服用	2.63 ± 1.29	20
	水で服用	1.91 ± 0.99	17
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」		1.82 ± 1.08	19
アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」		1.68 ± 0.93	19

(mean ± S.D.)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{22)~24)}

●アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」

本剤と標準製剤(錠剤、3mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子19名にそれぞれ1錠(アリピプラゾールとして3mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72及び96時間に前腕静脈から採血した。LC/MSにより測定したアリピプラゾールの平均血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」	557.86 ± 195.13	17.05 ± 3.85	1.58 ± 0.38	57.25 ± 23.16
標準製剤(錠剤、3mg)	538.92 ± 173.71	17.62 ± 4.13	1.95 ± 1.05	56.71 ± 24.50

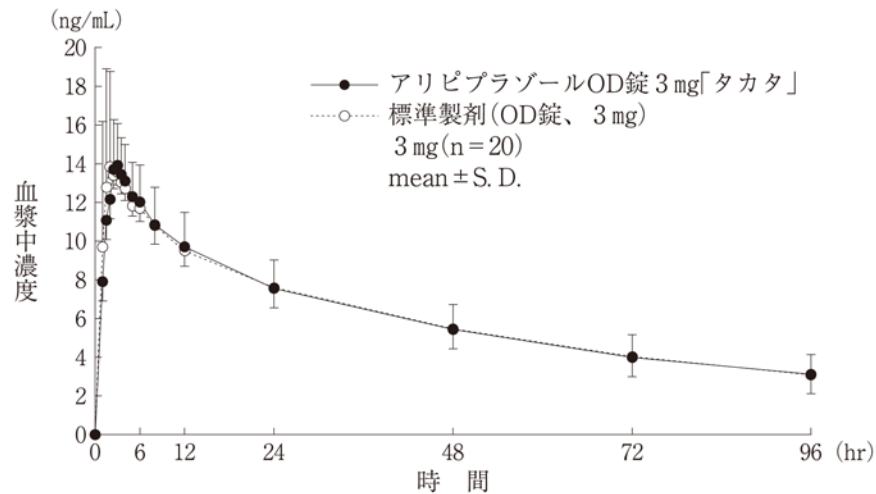
(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに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。

●アリピプラゾール OD錠 3mg「タカタ」

(1)水なしで服用

本剤と標準製剤(OD錠、3mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠(アリピプラゾールとして 3mg)を空腹時に水なしで単回経口投与し、投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したアリピプラゾールの平均血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



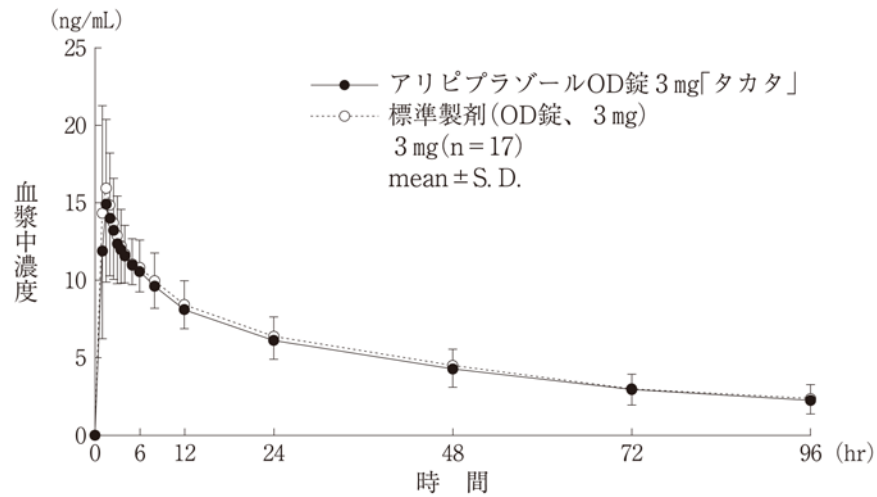
製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アリピプラゾール OD錠 3mg「タカタ」	588.44 ± 120.80	16.62 ± 4.60	2.63 ± 1.29	59.30 ± 17.69
標準製剤 (OD錠、3mg)	589.45 ± 111.38	16.58 ± 2.99	2.18 ± 1.05	58.20 ± 16.85

(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに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。

(2)水で服用

本剤と標準製剤(OD錠、3mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 17 名にそれぞれ 1 錠(アリピプラゾールとして 3mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したアリピプラゾールの平均血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



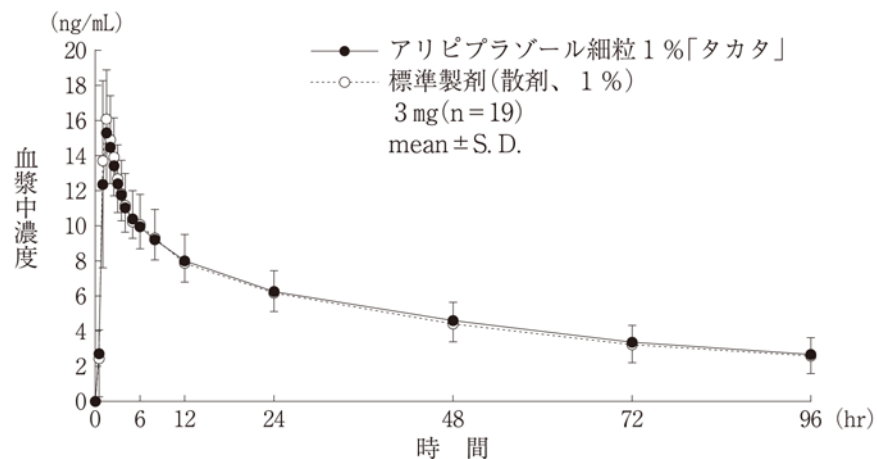
製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	482.24 ± 106.02	15.76 ± 3.74	1.91 ± 0.99	49.77 ± 11.47
標準製剤 (OD 錠、3mg)	501.70 ± 103.41	17.39 ± 4.91	1.79 ± 0.95	49.07 ± 14.52

(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに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。

●アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」

本剤と標準製剤 (散剤、1%) をクロスオーバー法により、健康成人男子 19 名にそれぞれ 0.3g (アリピプラゾールとして 3mg) を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したアリピプラゾールの平均血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



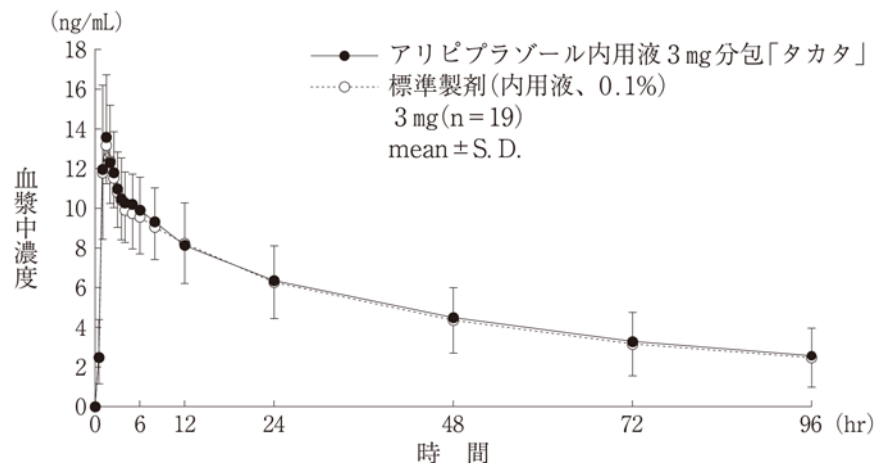
製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」	502.59 ± 104.45	15.97 ± 2.37	1.82 ± 1.08	59.24 ± 19.03
標準製剤 (散剤、1%)	493.20 ± 115.13	16.85 ± 2.45	1.58 ± 0.38	59.77 ± 19.57

(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに 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。

●アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」

本剤(3mg/3mL 分包)と標準製剤(内用液、0.1%)をクロスオーバー法により、健康成人男子 19 名にそれぞれ 1 包又は 3mL(アリピプラゾールとして 3mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72 及び 96 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したアリピプラゾールの平均血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



製剤	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」	494.29 ± 162.53	14.15 ± 2.36	1.68 ± 0.93	55.76 ± 27.33
標準製剤 (内用液、0.1%)	483.71 ± 154.04	14.09 ± 2.73	2.00 ± 1.72	59.26 ± 36.77

(mean ± S.D.)

※血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

		消失速度定数(hr ⁻¹)	被験数
アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」		0.0138±0.0045	19
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	水なしで服用	0.0128±0.0041	20
	水で服用	0.0146±0.0033	17
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」		0.0129±0.0044	19
アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」		0.0143±0.0045	19

(mean ± S.D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ヒトで乳汁移行が認められている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「5. 慎重投与(4)」の項、「6. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「8. 副作用(2)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
3. アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)（「7. 相互作用」の項参照）
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2) 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (4) 糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]（【警告】の項、「6. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「8. 副作用(2)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）
- (5) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6) 高齢者（「9. 高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2) 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。
- (3) 急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
- (4) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。【警告】の項、「5. 慎重投与(4)」の項及び「8. 副作用(2)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。「8. 副作用(2)重大な副作用 7) 低血糖」の項参照)
- (6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。【警告】の項、「5. 慎重投与(4)」の項及び「8. 副作用(2)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7) 低血糖」の項参照)
- (7) 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (10) 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。「8. 副作用(2)重大な副作用 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照)

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、 麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キノジン、 パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、 クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
肝代謝酵素(特に CYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、 リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

- 1) 悪性症候群 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。
- 2) 遅発性ジスキネジア 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続すること

がある。

- 3) **麻痺性イレウス** 腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 4) **アナフィラキシー** アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **横紋筋融解症** 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。
- 6) **糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡** 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「6. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照)
- 7) **低血糖** 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「6. 重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照)
- 8) **痙攣** 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **無顆粒球症、白血球減少** 無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) **肺塞栓症、深部静脈血栓症** 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「6. 重要な基本的注意(10)」の項参照)
- 11) **肝機能障害** AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠、めまい、頭痛、うつ病、幻覚、リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚、記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)
錐体外路症状	アカシジア、振戦、流涎、寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、錐体外路障害、反射亢進
循環器	頻脈、高血圧、心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)、起立血圧異常、狭心症
消化器	便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進、胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、肺炎、歯肉痛、舌障害
血液	赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下、貧血、赤血球增多、好塩基球減少、好塩基球增多、好酸球增多、単球減少、血小板減少、血小板增多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇

	頻度不明
内分泌	プロラクチン低下、月経異常、プロラクチン上昇、血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、脂肪肝、Al-P低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下、肝炎、黄疸
腎臓	BUN上昇、BUN低下、蛋白尿、尿沈渣異常、クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少、ケトン尿
泌尿器	尿潜血、排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿、尿失禁
過敏症	発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、痒痒症、酒さ、血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症
皮膚	ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症、真菌感染、脱毛
代謝異常	CK(CPK)上昇、口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下、多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK(CPK)低下、血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加
呼吸器	鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎
眼	霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛、眼のチカチカ
その他	体重増加、体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下、疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇、低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰腔乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋痙攣

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」に以下の記載あり。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」に以下の記載あり。

4) アナフィラキシー アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症：発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、痒痒症、酒さ、血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、アリピプラゾール製剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

徴候、症状: 他社が実施した外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高 1,260mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高 195mg まで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。

処置: 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

14. 適用上の注意

<普通錠・細粒>

薬剤交付時: 以下の点に注意するよう指導すること。

- (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 小児の手の届かない所に保管すること。

<OD 錠>

薬剤交付時: 以下の点に注意するよう指導すること。

- (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
- (3) 小児の手の届かない所に保管すること。

<内用液>

- (1) **投与経路:**内服用にのみ使用させること。
- (2) **薬剤交付時:**以下の点に注意するよう指導すること。
 - ・分包品においては、包装のまま服用しないこと。
 - ・小児の手の届かない所に保管すること。
- (3) **配合変化:**
 - ・煮沸の有無にかかわらず水道水は、混合すると含量が低下するので混合しないこと。
 - ・下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。
 - 1) 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル(フェノバルビタール)、トリクロロールシロップ(トリクロホスナトリウム)、抗精神病薬のニューレプチル内服液(プロペリシアジアジン)、抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアトラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)
 - 2) 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁
 - ・ミネラルウォーターは、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

15. その他の注意

- (1) アリピプラゾール製剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- (2) 他社が実施したげっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- (3) 他社が実施したサル(反復経口投与試験)において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間~52週間試験の25mg/kg/日以上(用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上(用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与时)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、アリピプラゾール製剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、アリピプラゾール製剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳;56~99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関する報告がある。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:	アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
	アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」	注) 注意－医師等の処方
	アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」	箋により使用すること
	アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	
	アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」	
	アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」	
	アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」	
	アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」	
	アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」	
	アリピプラゾール内用液 6mg 分包「タカタ」	
	アリピプラゾール内用液 12mg 分包「タカタ」	
有効成分:	アリピプラゾール	劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱等に表示 (3 年)

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

〈普通錠・OD 錠・細粒〉気密容器に入れ、室温保存

〈内用液〉遮光した気密容器に入れ、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

・「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

・くすりのしおり: 有り

・患者向け医薬品ガイド: 有り

(3) 調剤時の留意点について

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP 包装	バラ包装
アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」	100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)	300 錠
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」		100g

販売名	包装
アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」	3mg/3mL×28 包(7 包×4)
アリピプラゾール内用液 6mg 分包「タカタ」	6mg/6mL×28 包(7 包×4)
アリピプラゾール内用液 12mg 分包「タカタ」	12mg/12mL×28 包(7 包×4)

7. 容器の材質

- (1) アリピプラゾール錠 3mg/6mg/12mg「タカタ」、OD 錠 3mg/6mg/12mg/24mg「タカタ」

PTP 包装		バラ包装	箱
PTP	ピロー包装	ボトル	
ポリ塩化ビニリデン・ ポリ塩化ビニル複合フィルム アルミニウム箔	アルミニウム・ ポリエチレンラミネート フィルム	ポリエチレン	紙

- (2) アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」

バラ包装	
ボトル	箱
ポリエチレン	紙

- (3) アリピプラゾール内用液 3mg 分包/6mg 分包/12mg 分包「タカタ」

分包	
分包	箱
ポリエチレン ポリエチレンテレフタレート アルミニウム箔 ラミネートフィルム	紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: エビリファイ

同効薬: ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾテピン、クロルプロマジン塩酸塩、オランザピン、
クエチアピソフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、ブロナンセリン、クロザピン等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00457
アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00458
アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00459
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00443
アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00444
アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00445
アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00446
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00460
アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00447
アリピプラゾール内用液 6mg 分包「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00449
アリピプラゾール内用液 12mg 分包「タカタ」	2017年2月15日	22900AMX00450

11. 薬価基準収載年月日

2017年6月16日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間制限医薬品には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOTコード (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アリピプラゾール錠 3mg「タカタ」	125387001	1179045F1082	622538701
アリピプラゾール錠 6mg「タカタ」	125388701	1179045F2089	622538801
アリピプラゾール錠 12mg「タカタ」	125389401	1179045F3085	622538901
アリピプラゾール OD 錠 3mg「タカタ」	125390001	1179045F4073	622539001
アリピプラゾール OD 錠 6mg「タカタ」	125391701	1179045F5070	622539101
アリピプラゾール OD 錠 12mg「タカタ」	125392401	1179045F6076	622539201
アリピプラゾール OD 錠 24mg「タカタ」	125393101	1179045F7072	622539301
アリピプラゾール細粒 1%「タカタ」	125386301	1179045C1027	622538601

販売名	HOTコード (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アリピプラゾール内用液 3mg 分包「タカタ」	125394801	1179045S2060	622539401
アリピプラゾール内用液 6mg 分包「タカタ」	125395501	1179045S3067	622539501
アリピプラゾール内用液 12mg 分包「タカタ」	125396201	1179045S4063	622539601

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高田製薬㈱社内資料(錠 3mg:安定性)
- 2) 高田製薬㈱社内資料(錠 6mg:安定性)
- 3) 高田製薬㈱社内資料(錠 12mg:安定性)
- 4) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 3mg:安定性)
- 5) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 6mg:安定性)
- 6) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 12mg:安定性)
- 7) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 24mg:安定性)
- 8) 高田製薬㈱社内資料(細粒 1%:安定性)
- 9) 高田製薬㈱社内資料(内用液 3mg 分包:安定性)
- 10) 高田製薬㈱社内資料(内用液 6mg 分包:安定性)
- 11) 高田製薬㈱社内資料(内用液 12mg 分包:安定性)
- 12) 高田製薬㈱社内資料(錠 3mg:溶出挙動)
- 13) 高田製薬㈱社内資料(錠 6mg:溶出挙動)
- 14) 高田製薬㈱社内資料(錠 12mg:溶出挙動)
- 15) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 3mg:溶出挙動)
- 16) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 6mg:溶出挙動)
- 17) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 12mg:溶出挙動)
- 18) 高田製薬㈱社内資料(OD 錠 24mg:溶出挙動)
- 19) 高田製薬㈱社内資料(細粒 1%:溶出挙動)
- 20) 高田製薬㈱社内資料(内用液 3mg 分包:溶出挙動)
- 21) 高折修二他監訳:グッドマン・ギルマン薬理書(第 12 版), p.533(2013)
- 22) 村上晴美他:診療と新薬, 54:269-279, 2017
- 23) 村上晴美他:診療と新薬, 54:281-295, 2017
- 24) 村上晴美他:診療と新薬, 54:297-311, 2017

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1

ARP-1(4) 2018年4月改訂