

オランザピン OD錠 2.5 mg「タカタ」、 オランザピン OD錠 5 mg「タカタ」および オランザピン OD錠 10 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

花田 隆造¹⁾ 渡邊 将作²⁾ 菊池 五美²⁾
吉田 寿一²⁾ 小菅 宏喜²⁾ 吉田 久男²⁾
尾崎 明芳²⁾

要 旨

高田製薬株式会社は、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 2.5 mg、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 5 mg およびジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 10 mg (日本イーライリリー株式会社製) のジェネリック医薬品として、オランザピン OD錠 2.5 mg「タカタ」、オランザピン OD錠 5 mg「タカタ」およびオランザピン OD錠 10 mg「タカタ」を開発した。

オランザピン OD錠 5 mg「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、先発医薬品であるジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 5 mg を標準製剤として、溶出挙動の類似性を評価した後、健康成人男子志願者を被験者とした2剤2期のクロスオーバー法により両製剤を絶食下单回経口投与し、投与後72時間までの未変化体の血漿中濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。なお、本剤は口腔内崩壊錠であることから、水あり試験(試験製剤と標準製剤を水で服用する試験)、水なし試験(試験製剤と標準製剤を水なしで服用する試験)の両試験を実施した。

水あり試験における試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は、 AUC_t が 249.36 ± 60.67 および 249.96 ± 56.24 ng·hr/mL、 C_{max} が 10.51 ± 2.52 および 10.69 ± 2.79 ng/mL であった。水なし試験における試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は、 AUC_t が 278.95 ± 67.15 および 288.80 ± 66.12 ng·hr/mL、 C_{max} が 10.94 ± 2.35 および 11.54 ± 2.39 ng/mL であった。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、水あり試験の AUC_t が $\log 0.9634 \sim \log 1.0291$ 、 C_{max} が $\log 0.9342 \sim \log 1.0497$ 、水なし試験の AUC_t が $\log 0.9341 \sim \log 0.9919$ 、 C_{max} が $\log 0.9035 \sim \log 0.9937$ であり、水あり試験および水なし試験ともに生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあった。よって、両製剤は生物学的に同等と判断された。

オランザピン OD錠 2.5 mg「タカタ」およびオランザピン OD錠 10 mg「タカタ」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」に従い、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 5 mg との生物学的同等性が確認されたオランザピン OD錠 5 mg「タカタ」を標準製剤とし、それぞれ溶出試験により生物学的同等性を評価した。この結果、2.5 mg錠および10 mg錠とも標準製剤に対する試験製剤の平均溶出率および試験製剤の個々の溶出率は、溶出挙動の同等性の判定基準を満たしていた。よって、オランザピン OD錠 2.5 mg「タカタ」およびオランザピン OD錠 10 mg「タカタ」とオランザピン OD錠 5 mg「タカタ」は生物学的に同等とみなされた。

以上のとおり、オランザピン OD錠 2.5 mg「タカタ」、オランザピン OD錠 5 mg「タカタ」およびオランザピン OD錠 10 mg「タカタ」は、先発医薬品であるジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 2.5 mg、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 5 mg およびジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠 10 mg と、臨床上的有効性および安全性に差はないと考えられた。

Key words : Olanzapine, bioequivalence, plasma concentration

はじめに

オランザピンは米国イーライリリー・アンド・カンパニーにおいて開発されたチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。5-HT_{2A}/D₂受容体だけでなく、その他の複数の受容体に対しても比較的高い親和性を有し、統合失調症の諸症状に対して改善作用を示した。国内で実施した臨床試験結果より統合失調症患者に対する有用性が確認され、2000年12月にジプレキサ錠が承認された。日本におけるオランザピンの経口製剤としては、ジプレキサ錠の他、ジプレキサ細粒、ジプレキサザイデイス錠が承認されている。なお、オランザピンの経口製剤に対する適応としては、統合失調症の他、2010年10月に双極性障害における躁症状の改善の適応が、2012年2月に双極性障害におけるうつ症状の改善の適応が承認されている¹⁾。

高田製薬株式会社は、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠2.5 mg、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mg およびジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠10 mg のジェネリック医薬品として、オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」、オランザピンOD錠5 mg「タカタ」およびオランザピンOD錠10 mg「タカタ」を開発した。

オランザピンOD錠5 mg「タカタ」については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」^{2)~5)} (以下、ガイドラインという) に従い、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mg との生物学的同等性を評価した。オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」およびオランザピンOD錠10 mg「タカタ」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」^{3)~6)} (以下、含量違いのガイドラインという) に従い、オランザピンOD錠5 mg「タカタ」を標準製剤として、溶出試験により生物学的同等性を確認した。

なお、含量違いのガイドラインでは、有効成分の

含量が異なる製剤を開発した場合、原則として、高含量製剤については被験者による生物学的同等性試験を実施し、低含量製剤については含量違いのガイドラインに従い生物学的同等性を評価することとしている。しかし、本剤については、高含量である10 mg錠を健康成人に投与することは安全性の観点で問題があると判断されたことから、5 mg錠について健康成人男子を被験者とした生物学的同等性試験を実施し、2.5 mg錠および10 mg錠は含量違いのガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性を確認した。

I. オランザピンOD錠5 mg「タカタ」の生物学的同等性試験

1. 試験方法

1) 製 剤

治験薬は表1のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの1/10以上の製造スケールで製造された。なお、ガイドラインに従い選択した溶出試験液である水において、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mgの3ロットについて溶出試験(パドル法, 50 rpm, 各ロット n=6)を行い、中間の溶出性を示したロットを標準製剤とした。

試験製剤および標準製剤について、pH 1.2(溶出試験第1液:パドル法 50 rpm), pH 4.0 (pH 4.0の薄めた McIlvaine の緩衝液:パドル法 50 rpm), pH 6.8(溶出試験第2液:パドル法 50 rpm および 100 rpm) および水(パドル法 50 rpm)を試験液とした溶出試験(各条件 n=12)を実施した。この結果は図1に示すとおりであり、いずれの試験条件においても両製剤の溶出挙動は類似していると判定された。

2) 治験計画

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」, 当該省令の一部を改正する省令および

表1 治験薬〈5 mg錠:水あり試験, 水なし試験〉

項 目	試験製剤	標準製剤
製 剤 名	オランザピンOD錠5 mg「タカタ」	ジプレキサ [®] ザイデイス [®] 錠5 mg
製 造 会 社	高田製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社
表 示 量	1錠中オランザピン5 mgを含有する	
ロット番号	OL2T04	1350758A

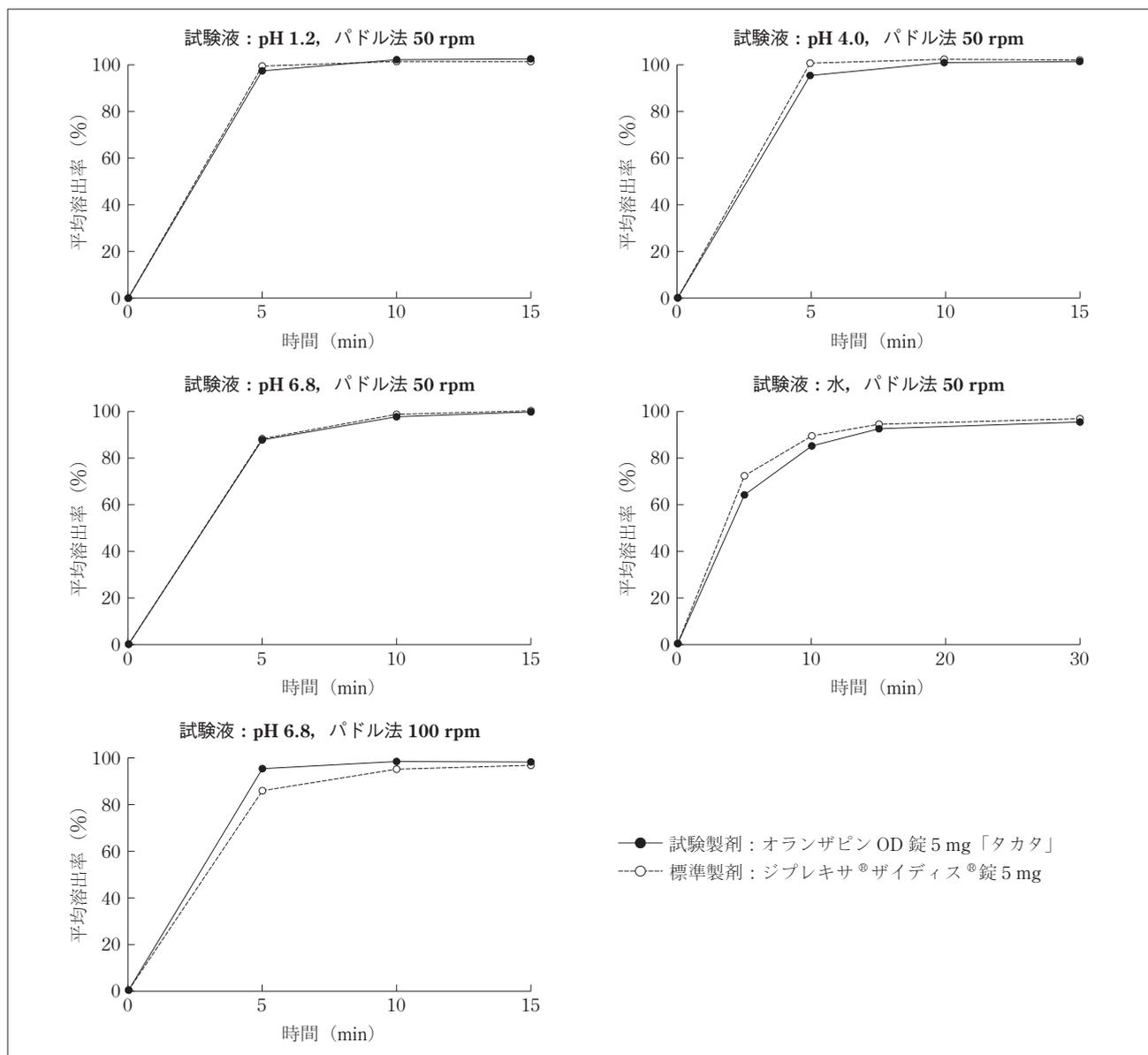


図1 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <5 mg 錠>

表2 割り付け <5 mg 錠: 水あり試験, 水なし試験>

群	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
1	10名	標準製剤	14日間	試験製剤
2	10名	試験製剤		標準製剤

関連通知 (GCP 省令) を遵守し, 博多クリニックの臨床試験審査委員会の承認を得た治験実施計画書に従って実施した。

3) 被験者

投与前4週間以内にスクリーニング検査を実施し, 治験責任医師または治験分担医師が適当と判断した健康成人男子志願者を被験者とした。なお, 被験者には事前に治験の目的, 方法, 予測される不利

益, その他治験に必要な事項について説明文書に基づき十分な説明を行い, 全員から本人の自由意思に基づき, 文書による治験参加の同意を得た。

4) 投与方法および投与量

水あり試験および水なし試験ともに, 被験者20名を1群10名の2群に無作為に分け, 各々試験製剤と標準製剤をラテン方格に割り付けた。なお, 休薬期間は初回投与後14日間とした (表2)。

表3 治験スケジュール〈5 mg 錠：水あり試験，水なし試験〉

	時刻	経過時間 (hr)	薬剤投与	食事	観察・検査項目					
					自覚症状 他覚所見	診察	血圧 脈拍数 体温	心電図	臨床検査用 採血・採尿	薬物濃度 測定用採血
入院日	～18:00	－15 (入院)							○	
	19:00	－14		○						
1日目	投与前					○	○	○		○
	9:00	0	○		随					○
	9:30	0.5								○
	10:00	1								○
	11:00	2								○
	12:00	3								○
	13:00	4		○	時	○	○			○
	14:00	5								○
	15:00	6								○
	17:00	8			観					○
	19:00	10		○						
	21:00	12								○
2日目	9:00	24		○	察	○	○	○		○
	13:00	28		○						
	19:00	34		○						
3日目	9:00	48		○		○	○			○
	13:00	52		○						
	19:00	58		○						
4日目 (退院)	9:00	72				○	○	○	○	○

製剤の投与は2剤2期のクロスオーバー法による絶食下单回経口投与とし、投与前日の夕食後から10時間以上絶食させた翌朝の空腹時、試験製剤または標準製剤1錠（オランザピンとして5 mg：先発医薬品の1投与単位）を水あり試験では試験製剤、標準製剤を水150 mLとともに、水なし試験では試験製剤、標準製剤を舌の上で溶かして1分以内に唾液とともに経口投与した。なお、投与前1時間から投与後2時間までは絶水、投与後4時間までは絶食とした。

5) 被験者の管理

被験者は投与日の前日（入院日）の18時から投与後72時間の検査終了時まで入院とし、治験責任医師または治験分担医師の管理下においた。入院期

間中は、指定されたもの以外の飲食物の摂取を禁止し、第Ⅰ期、第Ⅱ期は同一献立とした。治験の実施中、治験責任医師は被験者の安全に対して十分な監視体制をとり、自覚症状・他覚所見とあわせて治験の進行の是非を確認し、有害事象が発現した場合には治験責任医師または治験分担医師が被験者に適切な処置を施すこととした。

6) 臨床観察および検査項目

第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに、治験スケジュール（表3）に従い医師の診察、生理学的検査および臨床検査を実施した。また、治験実施期間中に発現した自覚症状および他覚所見については、適宜治験責任医師または治験分担医師が確認した。

(1) 診 察

問診, 聴診, 触診等

(2) 生理学的検査

血圧 (臥位: ただし投与後4時間の検査は半座位), 脈拍数 (臥位: ただし投与後4時間の検査は半座位), 体温 (腋窩), 安静時12誘導心電図

(3) 臨床検査

① 血液検査

白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球像 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)

② 生化学検査

総蛋白, AST (GOT), ALT (GPT), LDH, 総ビリルビン, ALP, γ -GTP, CK (CPK), 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, ナトリウム, クロール, カリウム, 総コレステロール, 中性脂肪, グルコース

③ 尿 検 査

蛋白定性, 糖定性, ウロビリノーゲン定性, 潜血反応

7) 採血時間および採血方法

文献¹⁾を参考とし, 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48および72時間の計13回, ヘパリンナトリウム加真空採血管を用い, 前腕静脈からそれぞれ5 mLの血液を採取した。採取した血液は速やかに4°C, 毎分3000回転で10分間遠心分離して血漿を分取し, 得られた血漿を分析時まで-80°Cで凍結保存した。

8) 血漿中濃度の測定

血漿中の未変化体濃度はLC/MS/MS法により測定した。本測定法の定量範囲は0.5~25 ng/mLであり, 分析法バリデーションの結果, 「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」⁷⁾のいずれの項目 (選択性, 検量線, 真度及び精度, 安定性等) においても良好な結果が得られた。

9) 生物学的同等性の評価

ガイドラインに従い, 以下のとおり評価した。解析はBESTS (株式会社CACエクシケア製) を用いて実施し, 定量下限 (0.5 ng/mL) 未満の測定値は「0」とした。

(1) パラメータ

AUC_t および C_{max} を生物学的同等性の評価パラ

メータ, T_{max} , AUC_{∞} , MRT および k_{el} を参考パラメータとし, 別に $t_{1/2}$ を求めた。

(2) 分散分析

AUC_{∞} , MRT および k_{el} については対数変換データ, T_{max} については未変換データにつき, 2×2 ラテン方格法による分散分析を行った。

(3) 生物学的同等性の判定

試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間 (非対称, 最短区間) が, $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあるとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定することとした。

なお, ガイドラインで規定された溶出試験のすべての試験条件で試験製剤と標準製剤の溶出挙動が類似していると判定されていることから, 上記の判定に適合しない場合でも, 試験製剤と標準製剤の AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差が $\log 0.90 \sim \log 1.11$ の場合には, 両製剤は生物学的に同等と判定することとした。ただし, この判定基準を適用するにはガイドラインに規定された条件を満たした場合に限られる。

2. 水あり試験の試験結果

1) 被 験 者

中止・脱落した被験者はなく, 全被験者 (20名) を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお, 被験者20名の年齢は20~38歳, 体重は52.6~73.3 kg, BMIは18.7~24.8であった。

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図2に, 平均血漿中未変化体濃度の推移を図3に, 薬物動態パラメータを表4にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値 \pm SD) は, AUC_t が 249.36 ± 60.67 および 249.96 ± 56.24 ng·hr/mL, C_{max} が 10.51 ± 2.52 および 10.69 ± 2.79 ng/mLであった。

3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ (AUC_t , C_{max}) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表5に, 参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT, k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表6にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果, AUC_t が $\log 0.9634 \sim \log$

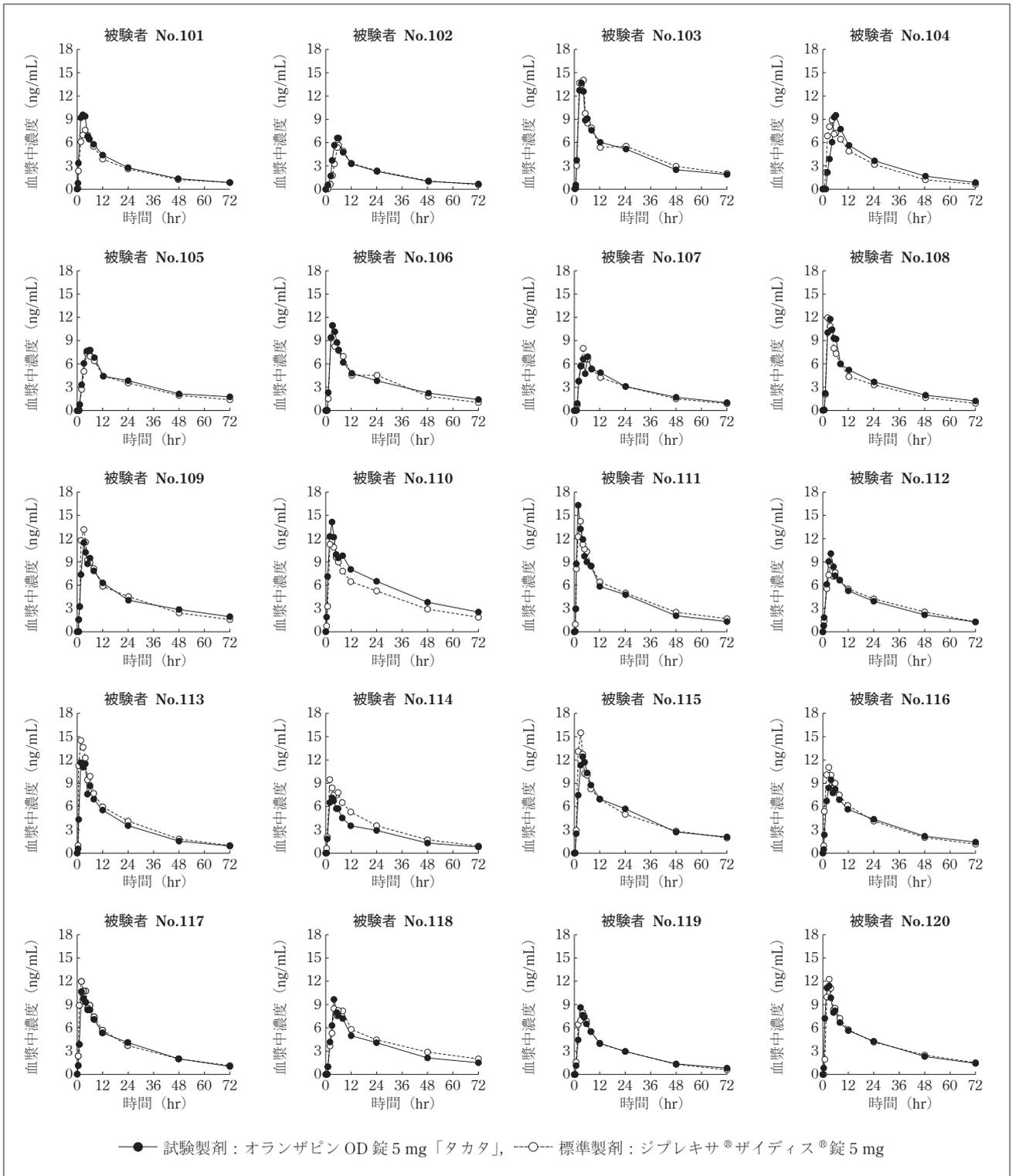


図2 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移〈5mg錠：水あり試験〉

1.0291, C_{max} が $\log 0.9342 \sim \log 1.0497$ と、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。また、参考パラメータの分散分析の結果、いずれのパラメータも製剤間に有意差 ($p < 0.05$) は認められ

なかった。

4) 安全性

治験薬が投与された被験者20名を安全性の評価対象とした。全被験者において軽度の傾眠が認められたが、傾眠は本治験薬の既知の事象であり、治験

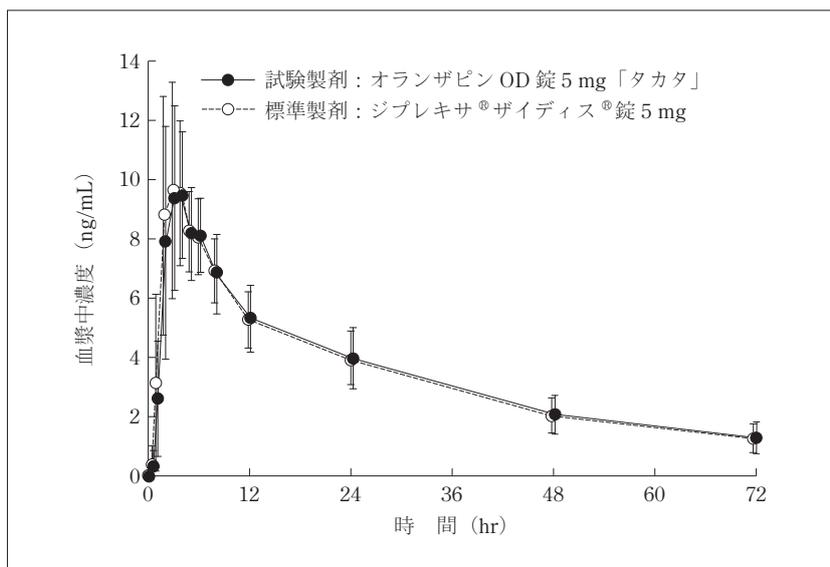


図3 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20, 平均値 ± SD) <5 mg 錠：水あり試験>

表4 薬物動態パラメータ <5 mg 錠：水あり試験>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	249.36 ± 60.67	249.96 ± 56.24
C _{max} (ng/mL)	10.51 ± 2.52	10.69 ± 2.79
T _{max} (hr)	3.60 ± 1.27	3.40 ± 1.05
AUC _∞ (ng・hr/mL)	309.47 ± 88.80	306.18 ± 83.59
MRT (hr)	24.346 ± 1.609	24.044 ± 1.895
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0240 ± 0.0043	0.0251 ± 0.0047
t _{1/2} (hr)	29.90 ± 5.88	28.59 ± 5.85

平均値 ± SD (n = 20)

表5 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間 <5 mg 錠：水あり試験>

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9957	log 0.9903
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9634 上側限界値 log 1.0291	log 0.9342 log 1.0497

表6 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 <5 mg 錠：水あり試験>

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.3696	0.6637	0.2474	0.1279

表7 有害事象一覧 (5 mg 錠：水あり試験)

治験薬	被験者 No.	有害事象	程度	処置	転帰	治験薬との関連性
試験製剤	101～120 (20名)	傾眠	軽度 重篤でない	なし	消失	関連あり
	108	違和感	中等度 重篤でない	あり*	消失	関連あり
	110	起立性低血圧	中等度 重篤でない	あり*	消失	関連あり
標準製剤	101～120 (20名)	傾眠	軽度 重篤でない	なし	消失	関連あり

*：臥位にて経過観察

薬投与からの時間的経過から、治験薬との関連性は「関連あり」と判断した。いずれも処置せず入院期間中に消失を確認した (表7)。

その他の有害事象については、試験製剤が投与された20名中2名に2件が認められた (表7)。その内容は、中等度の違和感が1件、中等度の起立性低血圧が1件であった。いずれも本治験薬の既知の事象であり、治験薬投与からの時間的経過から、治験薬との関連性は「関連あり」と判断した。いずれも臥位にて経過観察したところ消失が確認された。

なお、臨床検査値については、基準値から逸脱した被験者が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ、臨床問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

3. 水なし試験の試験結果

1) 被験者

中止・脱落した被験者はなく、全被験者 (20名) を生物学的同等性および安全性の評価対象とした。なお、被験者20名の年齢は22～39歳、体重は52.6～68.7 kg、BMIは19.1～24.9であった。

2) 薬物動態

試験製剤および標準製剤経口投与後の各被験者の血漿中未変化体濃度の推移を図4に、平均血漿中未変化体濃度の推移を図5に、薬物動態パラメータを表8にそれぞれ示した。

試験製剤および標準製剤投与後の薬物動態パラメータ (平均値±SD) は、 AUC_t が 278.95 ± 67.15 および 288.80 ± 66.12 ng・hr/mL、 C_{max} が

10.94 ± 2.35 および 11.54 ± 2.39 ng/mL であった。

3) 生物学的同等性の評価

評価パラメータ (AUC_t , C_{max}) の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間を表9に、参考パラメータ (T_{max} , AUC_{∞} , MRT , k_{el}) の分散分析における製剤間の検定結果を表10にそれぞれ示した。

評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間を求めた結果、 AUC_t が $\log 0.9341 \sim \log 0.9919$ 、 C_{max} が $\log 0.9035 \sim \log 0.9937$ と、いずれも生物学的同等の許容域である $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、生物学的に同等と判断された。なお、参考パラメータの分散分析の結果、 AUC_{∞} において製剤間に有意差 ($p < 0.05$) が認められたものの、実験精度が高かったためにわずかな差を有意差として検出したと考えられ、両製剤投与後の平均値も近似していることから、临床上の有効性に差はないと判断した。

4) 安全性

治験薬が投与された被験者20名を安全性の評価対象とした。全被験者において軽度の傾眠が認められたが、傾眠は本治験薬の既知の事象であり、治験薬投与からの時間的経過から、治験薬との関連性は「関連あり」と判断した。いずれも処置せず入院期間中に消失を確認した (表11)。

なお、臨床検査値については、基準値から逸脱した被験者が散見されたものの、いずれも生理的変動または被験者固有の変動の範囲内と考えられ、臨床問題となる所見は認められなかった。

以上のことから、安全性について問題はないと判断した。

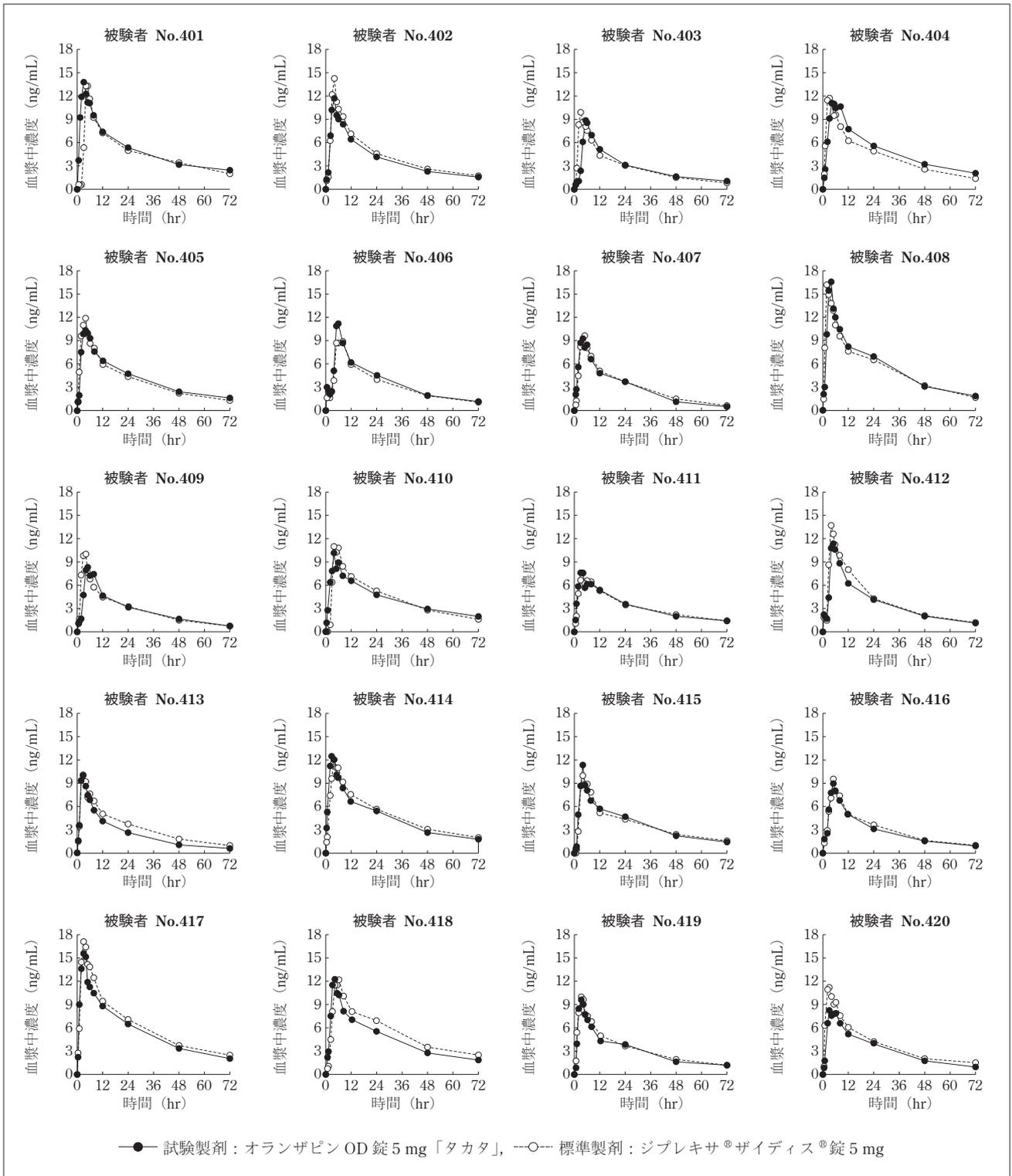


図4 各被験者の血漿中未変化体濃度の推移 (5 mg 錠：水なし試験)

4. オランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」の生物学的同等性試験の評価

水あり試験および水なし試験において、評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が生物学的同等の許容域であ

る log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあったことから、オランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」とジプレキサ® ザイディス® 錠 5 mg は生物学的に同等と判断された。

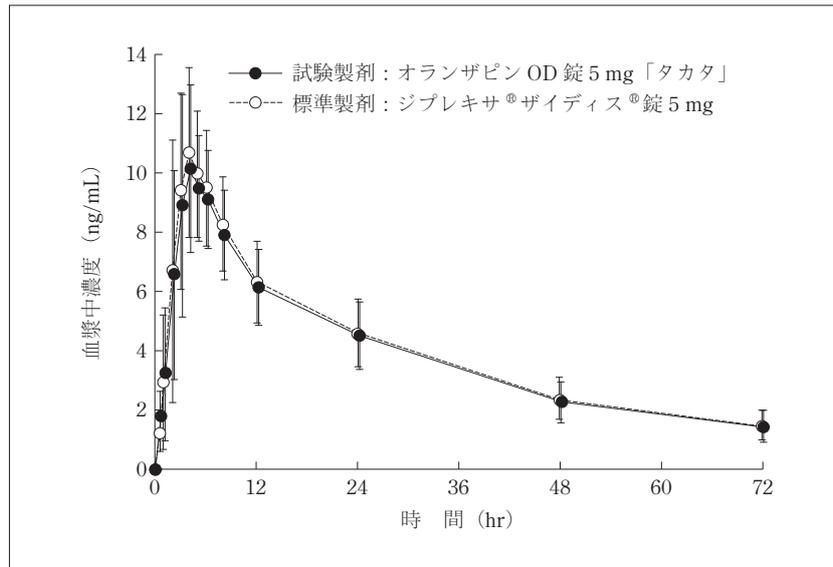


図5 試験製剤および標準製剤投与後の平均血漿中未変化体濃度の推移 (n = 20, 平均値 ± SD) <5 mg 錠：水なし試験>

表8 薬物動態パラメータ <5 mg 錠：水なし試験>

パラメータ (単位)	試験製剤	標準製剤
AUC _t (ng・hr/mL)	278.95 ± 67.15	288.80 ± 66.12
C _{max} (ng/mL)	10.94 ± 2.35	11.54 ± 2.39
T _{max} (hr)	4.00 ± 0.86	4.05 ± 1.32
AUC _∞ (ng・hr/mL)	342.64 ± 93.58	355.22 ± 89.45
MRT (hr)	24.325 ± 1.580	24.516 ± 1.559
k _{el} (hr ⁻¹)	0.0249 ± 0.0048	0.0243 ± 0.0040
t _{1/2} (hr)	28.81 ± 5.29	29.31 ± 4.79

平均値 ± SD (n = 20)

表9 評価パラメータの平均値の差と平均値の差の90%信頼区間 <5 mg 錠：水なし試験>

パラメータ	AUC _t (対数変換)	C _{max} (対数変換)
平均値の差	log 0.9626	log 0.9475
平均値の差の 90%信頼区間	下側限界値 log 0.9341 上側限界値 log 0.9919	log 0.9035 log 0.9937

表10 参考パラメータの分散分析における製剤間の検定結果 <5 mg 錠：水なし試験>

パラメータ	T _{max} (未変換)	AUC _∞ (対数変換)	MRT (対数変換)	k _{el} (対数変換)
p 値	0.8502	0.0420*	0.4720	0.3927

* : p < 0.05

表 11 有害事象一覧 <5 mg 錠：水なし試験>

治 験 薬	被験者 No.	有害事象	程 度	処 置	転 帰	治験薬との 関連性
試験製剤	401 ~ 420 (20 名)	傾眠	軽度 重篤でない	なし	消失	関連あり
標準製剤	401 ~ 420 (20 名)	傾眠	軽度 重篤でない	なし	消失	関連あり

表 12 試験製剤 <2.5 mg 錠および 10 mg 錠>

項 目	2.5 mg 錠	10 mg 錠
製 剤 名	オランザピン OD 錠 2.5 mg 「タカタ」	オランザピン OD 錠 10 mg 「タカタ」
製 造 会 社	高田製薬株式会社	
表 示 量	1 錠中オランザピン 2.5 mg を含有する	1 錠中オランザピン 10 mg を含有する
ロット番号	OL1T01	OL3T01

標準製剤は表 1 に示したオランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」とした。

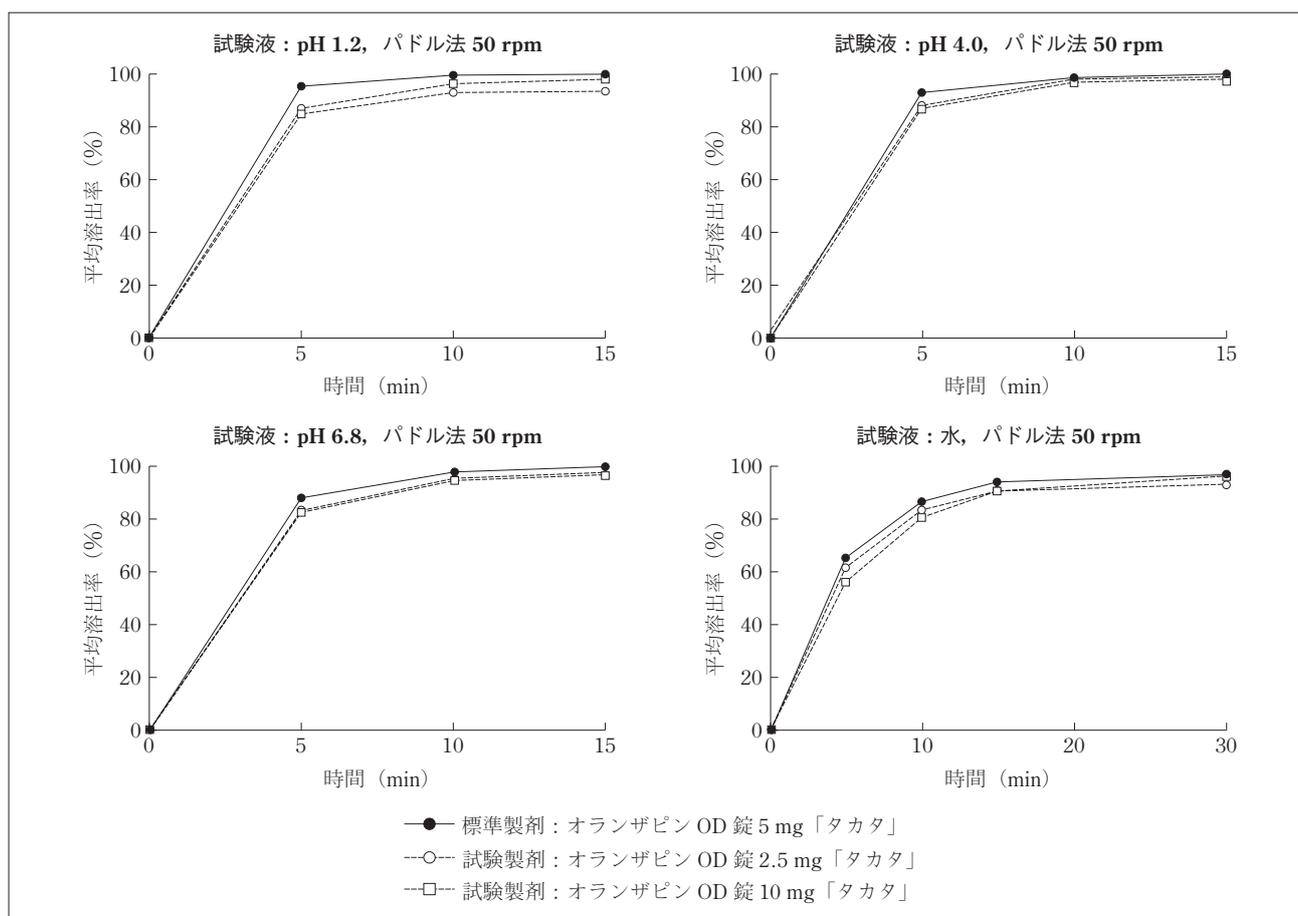


図 6 溶出試験における平均溶出曲線 (各条件 n = 12) <2.5 mg 錠および 10 mg 錠>

表 13 試験製剤と標準製剤の平均溶出率 (パドル法, 50 rpm, 各条件 n = 12) <2.5 mg 錠および 10 mg 錠>

<2.5 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm			
	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
試験液	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
判定時間 (min)	15	15	15	15
標準製剤 (5 mg 錠) の平均溶出率 (%)	102.6	101.4	99.8	93.5
試験製剤 (2.5 mg 錠) の平均溶出率 (%)	96.9	102.4	98.0	90.4
判定基準	a	a	a	a
溶出の同等性の判定	適 合	適 合	適 合	適 合

<10 mg 錠>

条 件	パドル法 50 rpm			
	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
試験液	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
判定時間 (min)	15	15	15	15
標準製剤 (5 mg 錠) の平均溶出率 (%)	102.6	101.4	99.8	93.5
試験製剤 (10 mg 錠) の平均溶出率 (%)	101.1	100.5	96.6	90.3
判定基準	a	a	a	a
溶出の同等性の判定	適 合	適 合	適 合	適 合

a : 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。

II. オランザピン OD 錠 2.5 mg 「タカタ」 および オランザピン OD 錠 10 mg 「タカタ」 の 生物学的同等性試験

1. 試験方法

試験製剤は表 12 のものを用いた。試験製剤は実生産ロットの 1/10 以上の製造スケールで製造された。オランザピン OD 錠 2.5 mg 「タカタ」 およびオランザピン OD 錠 10 mg 「タカタ」 は, オランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」 と有効成分の含量が異なる製剤として開発されたことから, ジプレキサ[®] ザイデイス[®] 錠 5 mg と生物学的同等性が確認されたオランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」 を標準製剤として, 含量違いのガイドラインに従い, pH 1.2 (溶出試験第 1 液), pH 4.0 (pH 4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液), pH 6.8 (溶出試験第 2 液) および水で溶出試験 (パドル法, 50 rpm, 各条件 n = 12) を実施した。溶出試験の結果, 溶出挙動が同等性の判定基準を満たすとき, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなすこととした。

2. 試験結果

オランザピン OD 錠 2.5 mg 「タカタ」 およびオランザピン OD 錠 10 mg 「タカタ」 の溶出試験の平均溶出曲線を図 6 に, 各製剤の平均溶出率の結果を表 13 に, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率の結果を表 14 にそれぞれ示した。含量違いのガイドラインより求めた判定時間と判定基準は, 2.5 mg 錠および 10 mg 錠ともすべての試験条件において, 判定時間が 15 分, 判定基準が「平均溶出率: 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。個々の溶出率: 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。」となった。

オランザピン OD 錠 2.5 mg 「タカタ」 およびオランザピン OD 錠 10 mg 「タカタ」 の溶出試験の結果, 平均溶出率については, 判定時間である 15 分における試験製剤と標準製剤の平均溶出率が, すべての試験条件で含量違いのガイドラインの判定基準

表 14 最終判定時間の試験製剤の個々の溶出率 (パドル法, 50 rpm, 各条件 n = 12) <2.5 mg 錠および 10 mg 錠>
<2.5mg 錠>

条 件		パドル法 50 rpm			
		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
試験液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
最終判定時間 (min)		15	15	15	15
試験製剤の平均溶出率 (%)		96.9	102.4	98.0	90.4
最終判定時間の試験製剤の 個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	101.2	104.1	100.9	92.4
	最小値 (%)	94.9	100.8	94.8	88.9
判定基準 (試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えた個数)		a (0)	a (0)	a (0)	a (0)
溶出の同等性の判定		適 合	適 合	適 合	適 合

<10 mg 錠>

条 件		パドル法 50 rpm			
		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
試験液		pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	水
最終判定時間 (min)		15	15	15	15
試験製剤の平均溶出率 (%)		101.1	100.5	96.6	90.3
最終判定時間の試験製剤の 個々の溶出率 (%)	最大値 (%)	103.6	102.4	98.4	93.2
	最小値 (%)	99.3	95.0	93.2	84.3
判定基準 (試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えた個数)		a (0)	a (0)	a (0)	a (0)
溶出の同等性の判定		適 合	適 合	適 合	適 合

a: 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。

に適合していることを確認した。また, 最終判定時間における試験製剤の個々の溶出率については, いずれの含量も試験製剤の平均溶出率の ± 15%を超えるものではなく, 含量違いのガイドラインの判定基準に適合していることを確認した。よって, いずれの含量においても試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等と判断された。

以上のとおり溶出挙動が同等と判断されたことから, オランザピン OD 錠 2.5 mg 「タカタ」およびオランザピン OD 錠 10 mg 「タカタ」は, オランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」と生物学的に同等であるとみなされた。

Ⅲ. 考 察

オランザピン OD 錠 5 mg 「タカタ」については, ガイドラインに従い, ジプレキサ[®]ザイディア[®]錠 5 mg を標準製剤として, 生物学的同等性試験を実施した。なお, 本剤は口腔内崩壊錠であることから,

水あり試験, 水なし試験の両試験を実施した。この結果, 水あり試験, 水なし試験ともに血漿中未変化体濃度推移が十分に確認できたことから投与量に対する定量範囲の設定は適切であったと考えられた。採血ポイント, 休薬期間についても, ガイドラインの基準を十分に満たしていたことから, 試験デザインについては妥当であったと判断した。

評価パラメータである AUC_t および C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を求めた結果, 水あり試験, 水なし試験ともに生物学的同等の許容域である log 0.80 ~ log 1.25 の範囲にあった。よって, 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判断された。

安全性については, 水あり試験, 水なし試験とも全被験者に軽度の傾眠が認められた。また, 水あり試験では試験製剤が投与された 20 名中 2 名に 2 件の有害事象が認められた。いずれの有害事象も本治験薬の既知の事象であり, 治験薬との関連性は「関

連あり」と判断したものの、入院期間中に消失が確認されたことから、臨床的に問題ないものと考えられた。

オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」およびオランザピンOD錠10 mg「タカタ」については、含量違いのガイドラインに従い、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mgと生物学的同等性が確認されたオランザピンOD錠5 mg「タカタ」を標準製剤として溶出試験により生物学的同等性を確認した。この結果、溶出挙動は同等と判断された。

以上より、オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」、オランザピンOD錠5 mg「タカタ」およびオランザピンOD錠10 mg「タカタ」は、先発医薬品であるジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠2.5 mg、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mgおよびジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠10 mgと、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

ま と め

高田製薬株式会社は、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠2.5 mg、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mgおよびジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠10 mgのジェネリック医薬品として、オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」、オランザピンOD錠5 mg「タカタ」およびオランザピンOD錠10 mg「タカタ」を開発した。

ガイドラインに従い、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mgとオランザピンOD錠5 mg「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、両製剤は生物学的に同等と判断された。また、含量違いのガイドラインに従い、オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」およ

びオランザピンOD錠10 mg「タカタ」とオランザピンOD錠5 mg「タカタ」の生物学的同等性を評価した結果、いずれの含量も溶出挙動は同等と判断された。

以上より、オランザピンOD錠2.5 mg「タカタ」、オランザピンOD錠5 mg「タカタ」およびオランザピンOD錠10 mg「タカタ」は、先発医薬品であるジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠2.5 mg、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠5 mgおよびジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠10 mgと、臨床上の有効性および安全性に差はないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) ジプレキサ[®]錠2.5 mg・5 mg・10 mg、ジプレキサ[®]細粒1%、ジプレキサ[®]ザイデイス[®]錠2.5 mg・5 mg・10 mgの医薬品インタビューフォーム：日本イーライリリー株式会社、2015年11月（改訂第19版）
- 2) 平成9年12月22日付医薬審第487号「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」
- 3) 平成13年5月31日付医薬審第786号「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」
- 4) 平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号「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」
- 5) 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「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」
- 6) 平成12年2月14日付医薬審第64号「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」
- 7) 平成25年7月11日付薬食審査発0711第1号「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドラインについて」