

# オランザピン錠 5 mg 「サワイ」 および オランザピン細粒 1% 「サワイ」 の 健康成人における生物学的同等性試験

坂本 慶<sup>1)\*</sup> 高野 和彦<sup>2)\*</sup> 平栗 貢一<sup>3)</sup>  
上野 眞義<sup>3)</sup> 大西 明弘<sup>4)\*\*</sup>

## 要 旨

ジェネリック医薬品のオランザピン錠 5 mg 「サワイ」、オランザピン細粒 1% 「サワイ」と先発医薬品であるジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>細粒 1% の生物学的同等性を検証するため, 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

日本人健康成人男性を対象に治験薬を絶食下单回投与し, 投与後 96 時間までの血漿中オランザピン濃度から求めた血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>t</sub>) と最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) を指標として, 両製剤のバイオアベイラビリティを比較した。その結果, 錠 5 mg, 細粒 1% とともに, 被験薬と対照薬の AUC<sub>t</sub> および C<sub>max</sub> の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。なお, 本治験で認められた有害事象は, いずれも軽度で, 回復が確認されており, 安全性に問題はなかった。

以上の結果から, オランザピン錠 5 mg 「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg, ならびにオランザピン細粒 1% 「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>細粒 1% は, それぞれ治療学的に同等であることが確認された。

**キーワード:** オランザピン, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

## はじめに

オランザピンは, 多元受容体標的化抗精神病薬に分類される非定型抗精神病薬であり, 多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の様々な症状に効果を現すほか, 錐体外路症状も軽減させる。また, 多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながると考えられている。わが国では, オランザピンを有効成分とする製剤としてジ

プレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>細粒 1% 等 (日本イーライリリー株式会社) が上市されている。

オランザピン錠 5 mg 「サワイ」は, 1 錠中にオランザピンを 5 mg 含有する錠剤, オランザピン細粒 1% 「サワイ」は, 1 g 中にオランザピン 10 mg を含有する細粒剤であり, 先発医薬品のジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>細粒 1% と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として, 沢井製薬株式会社が開発した。

1) 医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック (現 医療法人相生会 福岡みらい病院)

2) 医療法人北武会 美しが丘病院

3) 沢井製薬株式会社 開発部

4) 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学 消化器・肝臓内科/慈恵第三病院 中央検査部

\*: 治験責任医師 \*\*: 医学専門家

表1 治験薬

	名称	製造販売元	剤形	成分・組成
錠5mg	オランザピン錠5mg「サワイ」	沢井製薬株式会社	フィルムコーティング錠	1錠中, オランザピン5mgを含有
	ジプレキサ <sup>®</sup> 錠5mg	日本イーライリリー株式会社		
細粒1%	オランザピン細粒1%「サワイ」	沢井製薬株式会社	細粒剤	1g中, オランザピン10mgを含有
	ジプレキサ <sup>®</sup> 細粒1%	日本イーライリリー株式会社		

表2 治験デザイン

	被験者数	第I期	休薬期間	第II期
錠5mg	10	ジプレキサ <sup>®</sup> 錠5mg	14日間	オランザピン錠5mg「サワイ」
	10	オランザピン錠5mg「サワイ」		ジプレキサ <sup>®</sup> 錠5mg
細粒1%	10	ジプレキサ <sup>®</sup> 細粒1%	14日間	オランザピン細粒1%「サワイ」
	10	オランザピン細粒1%「サワイ」		ジプレキサ <sup>®</sup> 細粒1%

オランザピン錠5mg「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>錠5mg, ならびにオランザピン細粒1%「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>細粒1%の治療学的同等性を検証するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>1)</sup>に従って, 生物学的同等性試験を実施した。

### I. 対象と方法

本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り, 治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して, 医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック(錠5mg)と医療法人北武会 美しが丘病院(細粒1%)で実施した。

#### 1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

#### 2. 被験者

本治験では, 25歳以上40歳未満の日本人健康成人男性を対象とした。

治験薬投与前4週間以内に事前検診を行い, 薬物に対するアレルギーや, 薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から, 治験責任医師が治験参加に適格と判断した者を被験者として選択した。なお, これらの被験者には, あらかじめ治験の目的, 試験方法, 予想される危険性等を十分に説明し, 文書による同意を得た。

#### 3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし, 被験者20名を1群10名の2群に無作為に割

り付けた。休薬期間は14日間とした(表2)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し, 10時間以上の絶食下, 治験薬1錠または1包(0.5g)を水150mLとともに単回経口投与した。治験薬投与前1時間と投与後1時間は絶飲とし, 投与後4時間は絶食とした。

#### 4. 被験者の管理

治験期間中は, 治験薬以外の薬剤の使用を禁止し, 飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。各期の治験薬投与前日(入院日)から投与後96時間(退院日)の諸検査終了時までには, 被験者を実施医療機関に入院させて管理した。入院期間中の食事は, 各期同一の献立とした。

#### 5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い, 各観察検査(表4)を実施した。第I期と第II期の観察検査項目および時期は同一とした。なお, 治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については, 随時, 治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

#### 6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前, 投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96時間(合計14時点)の血漿中オランザピン濃度をLC/MS法で測定した。

#### 7. 統計解析

治験薬投与後96時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-96</sub>)と最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)の対

表3 治験スケジュール表

試験日	時刻	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身長・BMI	体重	体温・血圧・脈拍数	12誘導心電図	臨床検査	簡易血糖測定	食事
同 意 取 得													
事前検診	—	—				○	○	○	○	○	○		
入院日 (入院1日目)	—	入 院											
	19:00	—									○ <sup>*1</sup>		○
投与日 (入院2日目)	7:00	—		○		○		○	○	○	○ <sup>*2</sup>		
	9:00	0	○										
	10:00	1		○									
	11:00	2		○									
	12:00	3		○									
	13:00	4		○		○			○	○		○	○
	14:00	5		○									
	15:00	6		○									○
	17:00	8		○									○
	19:00	10											○
	21:00	12		○								○	
投与1日後 (入院3日目)	9:00	24		○		○			○				○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
	21:00	36		○									
投与2日後 (入院4日目)	9:00	48		○		○			○				○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
投与3日後 (入院5日目)	9:00	72		○		○			○				○
	13:00	—											○
	19:00	—											○
退院日 (入院6日目)	9:00	96		○		○		○	○	○	○		
	—	退 院											

\*1: 細粒 1%のみ

\*2: 錠 5 mgのみ

数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC<sub>∞</sub>、MRTおよびkelの対数値、ならびにtmaxの実数値について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検

定した。統計解析にはBESTS（株式会社CACエクスケア）を用いた。

### 8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライ

表4 観察検査項目

診 察	医師の診察
身体所見	身長 <sup>*1</sup> , 体重, BMI <sup>*1</sup>
生理学的検査	血圧, 脈拍数, 体温, 12誘導心電図
血液学的検査	赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分類 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球)
血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, AST, ALT, ALP, LD, $\gamma$ -GT, CK, ナトリウム, カリウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総コレステロール, 中性脂肪, 血糖, HbA1c
尿 検 査	糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 比重, pH, ケトン体, ビリルビン, 潜血, コチニン <sup>*2</sup>
免疫学的検査 <sup>*1</sup>	HBs 抗原, 梅毒血清反応, HCV 抗体, HIV 抗原・抗体
唾液検査 <sup>*3</sup>	コチニン

\*1: 事前検診のみ

\*2: 錠5mgのみ

\*3: 細粒1%のみ

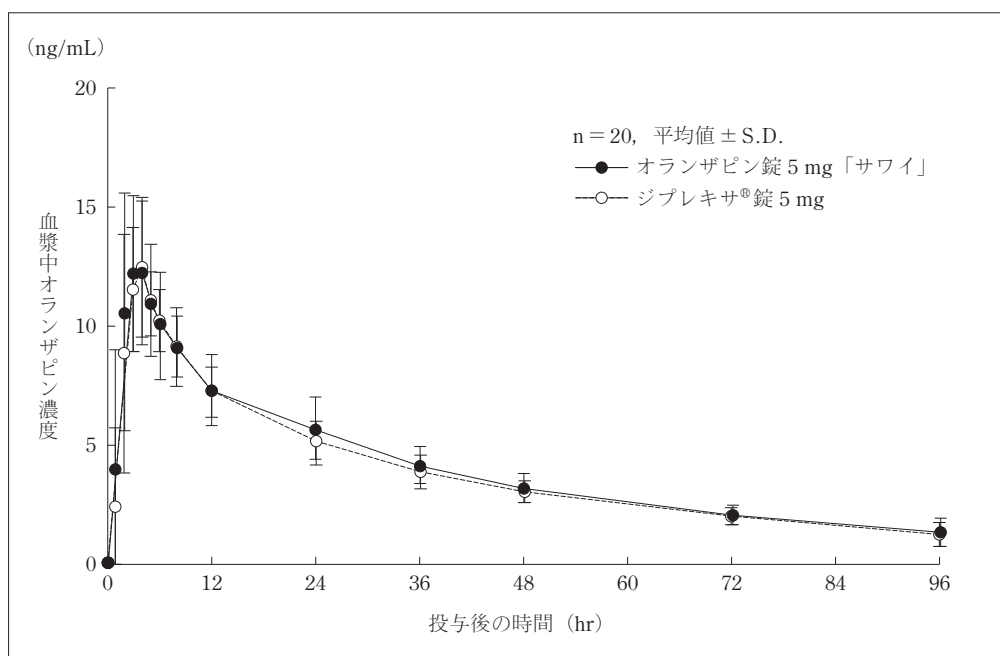


図1 血漿中オランザピン濃度

ン」に従い, 両製剤の  $AUC_{0-96}$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内にあるとき, 両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

### 9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や, 生理学的検査, 心電図検査または臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし, 程度および治験薬との関連性(明らかに関連あり, おそらく関連あり, 関連あるかもしれない, 関連なし)を判定することとした。

## II. 結 果

### 1. 錠5mg

#### 1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者20例の年齢は25～39歳(平均30.0歳), 体重は51.5～74.8kg(平均64.2kg), BMIは18.5～24.3(平均21.7)であった。

#### 2) 血漿中薬物濃度

オランザピンの平均血漿中濃度推移を図1, 各被験者の血漿中濃度推移を図2, 薬物動態パラメータ

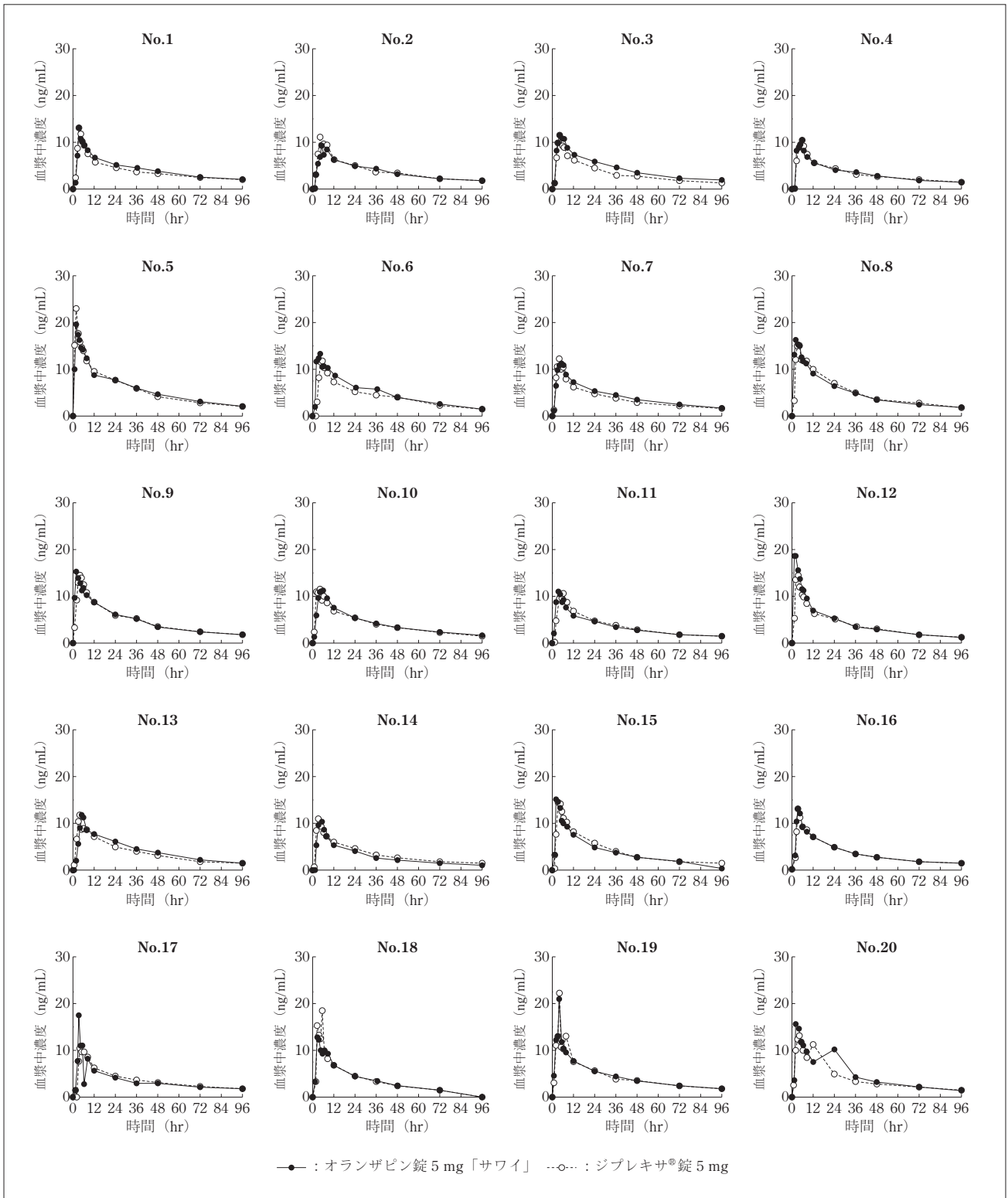


図2 各被験者の血漿中オランザピン濃度

および参考パラメータの分散分析結果を表5に示した。血漿中オランザピン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤の  $AUC_{\infty}$ 、MRT、 $kel$  および  $t_{max}$  に有意差は認められなかった。

3) 生物学的同等性

血漿中オランザピン濃度より求めた  $AUC_t$  および  $C_{max}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(1.00) \sim \log(1.07)$  および  $\log(0.96) \sim \log(1.12)$

表5 薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
オランザピン錠5mg 「サワイ」	386.69 ± 63.34	468.14 ± 76.30	13.85 ± 3.26	3.35 ± 1.35	0.018 ± 0.003	39.66 ± 7.35	31.72 ± 2.78	82.8 ± 4.8
ジプレキサ®錠5mg	372.47 ± 54.62	450.50 ± 61.33	13.43 ± 3.75	3.90 ± 0.85	0.018 ± 0.002	40.01 ± 6.10	31.86 ± 2.42	82.7 ± 4.2
分散分析結果*	—	p = 0.1371	—	p = 0.1030	p = 0.5363	—	p = 0.5969	—

\* : p < 0.05 で有意差あり

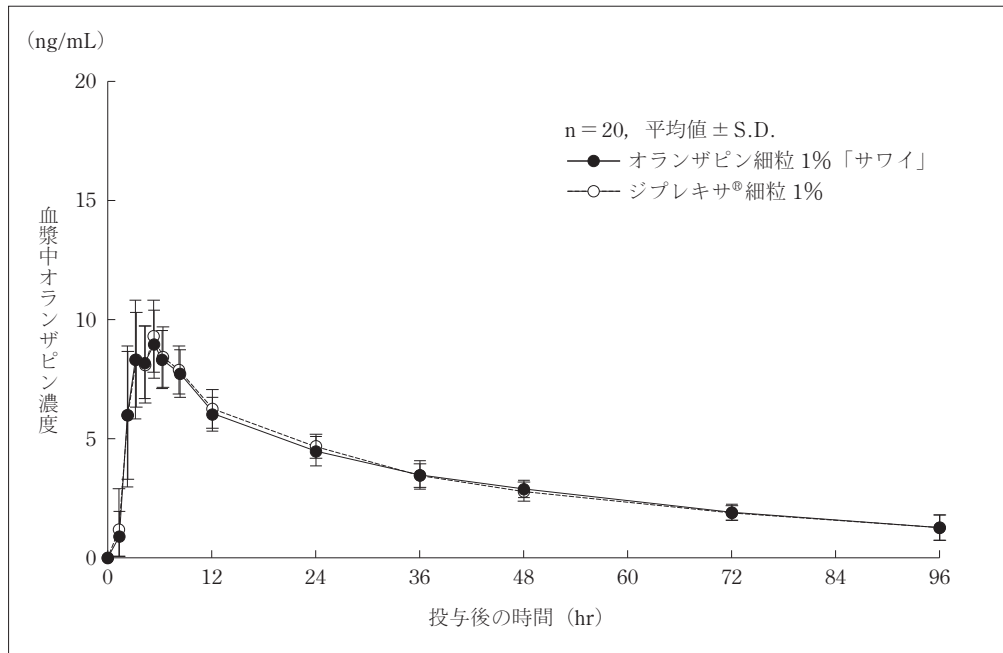


図3 血漿中オランザピン濃度

であり、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。したがって、オランザピン錠5mg「サワイ」とジプレキサ®錠5mgは生物学的に同等であると判定された(表7)。

#### 4) 安全性

被験者20例に40件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で、治験期間中に回復が確認された(表8)。

## 2. 細粒1%

### 1) 対象被験者

治験を終了した20例を薬物動態および安全性の評価対象とした。被験者20例の年齢は25～34歳(平均29.2歳)、体重は54.7～76.1kg(平均64.8kg)、BMIは19.0～23.7(平均21.1)であった。

### 2) 血漿中薬物濃度

オランザピンの平均血漿中濃度推移を図3、各被験者の血漿中濃度推移を図4、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中オランザピン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC<sub>∞</sub>、MRT、kelおよびt<sub>max</sub>に有意差は認められなかった。

### 3) 生物学的同等性

血漿中オランザピン濃度より求めたAUC<sub>t</sub>およびC<sub>max</sub>の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.96) \sim \log(1.01)$  および  $\log(0.94) \sim \log(1.01)$  であり、いずれも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であった。したがって、オランザピン細粒1%「サワイ」とジプレキサ®細粒1%は生物学的に同等であると判定された(表7)。

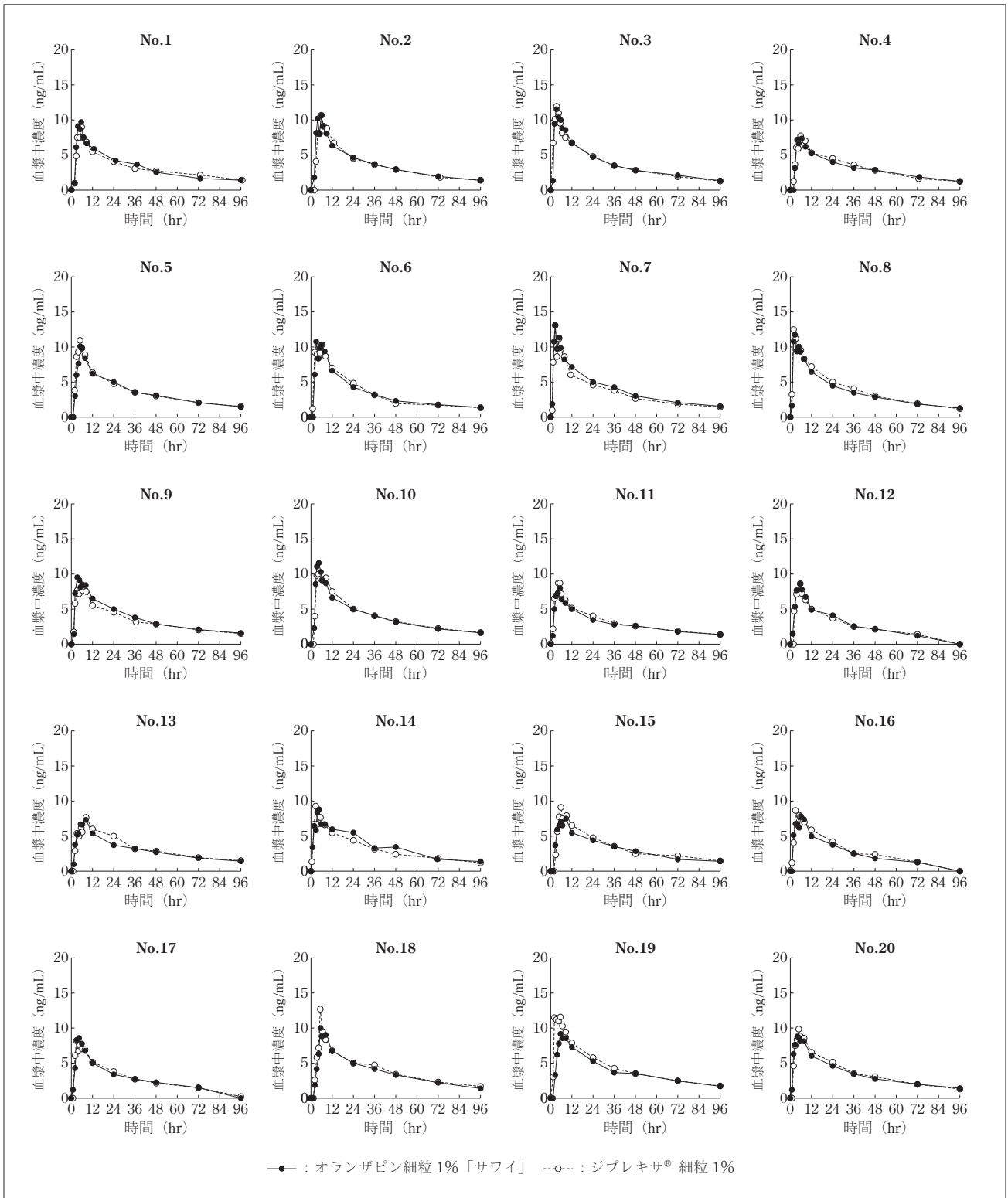


図4 各被験者の血漿中オランザピン濃度

#### 4) 安全性

被験者20例に43件の有害事象が認められたが、いずれも軽度で、回復が確認された(表8)。

#### 考 察

ジェネリック医薬品のオランザピン錠5mg「サワイ」、オランザピン細粒1%「サワイ」について、

表6 薬物動態パラメータ (n=20, 平均値±S.D.)

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	kel (hr <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)	AUC <sub>t</sub> /AUC <sub>∞</sub> (%)
オランザピン細粒1% 「サワイ」	319.91 ±42.33	401.63 ±57.20	9.56 ±1.69	4.75 ±1.48	0.016 ±0.002	42.79 ±5.77	33.18 ±2.32	79.8 ±3.1
ジプレキサ <sup>®</sup> 細粒1%	325.40 ±44.25	411.64 ±61.57	9.81 ±1.64	4.45 ±1.36	0.016 ±0.003	44.35 ±8.59	33.09 ±2.21	79.3 ±4.1
分散分析結果*	—	p=0.1206	—	p=0.3202	p=0.4019	—	p=0.6756	—

\* : p &lt; 0.05 で有意差あり

表7 生物学的同等性解析結果

		AUC <sub>t</sub>	Cmax
錠5 mg	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(1.00) ~ log(1.07)	log(0.96) ~ log(1.12)
	対数値の平均値の差	log(1.03)	log(1.04)
細粒1%	対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.96) ~ log(1.01)	log(0.94) ~ log(1.01)
	対数値の平均値の差	log(0.98)	log(0.97)

\* : log(0.80) ~ log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定する

表8 有害事象発現件数

	投与薬剤	有害事象	件数
錠5 mg	オランザピン錠5 mg「サワイ」	傾眠	20
	ジプレキサ <sup>®</sup> 錠5 mg	傾眠	20
細粒1%	オランザピン細粒1%「サワイ」	傾眠	20
		ALT上昇	1
		起立性低血圧発作	1
細粒1%	ジプレキサ <sup>®</sup> 細粒1%	傾眠	20
		尿潜血陽性	1

先発医薬品であるジプレキサ<sup>®</sup>錠5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>細粒1%との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。

その結果、錠5 mg, 細粒1%ともに、被験薬と対照薬のAUC<sub>t</sub>およびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80) ~ log(1.25)の範囲内であった。また、すべての参考パラメータで製剤間に有意差は認められなかった。したがって、オランザピン錠5 mg「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>錠5 mg, ならびにオランザピン細粒1%「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>細粒1%は、それぞれ生物学的に同等であると判定された。

なお、錠5 mgでは20例に40件、細粒1%では20例に43件の有害事象が認められたが、いずれの事象も軽度で、回復を確認しており、安全性に問題はなかった。

以上の試験結果から、オランザピン錠5 mg「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>錠5 mg, ならびにオランザピン細粒1%「サワイ」とジプレキサ<sup>®</sup>細粒1%は、それぞれ治療学的に同等であることが確認された。

なお、低含量製剤であるオランザピン錠2.5 mg「サワイ」と、健康成人への投与が好ましくないと考えられた高含量製剤のオランザピン錠10 mg「サワイ」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」<sup>2)</sup>に定める溶出試験によ



り、オランザピン錠5 mg「サワイ」との生物学的同等性が確認された。

#### 参 考 文 献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正))
  - 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(平成12年2月14日医薬審第64号(平成13年5月31日医薬審第786号, 平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正))
-