

オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」、オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」、  
 オランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」及びオランザピン錠 2.5 mg 「杏林」、  
 オランザピン錠 5 mg 「杏林」、オランザピン錠 10 mg 「杏林」の  
 生物学的同等性試験

竹内 譲<sup>1)</sup> 南 真司<sup>2)</sup> 渡邊 鉄太郎<sup>3)</sup>  
 覚張 直樹<sup>3)</sup> 佐賀 幸治<sup>3)</sup> 北村 由利子<sup>3)</sup>  
 杉崎 瑞穂<sup>3)</sup> 砂田 真智子<sup>3)</sup> 乗安 浩克<sup>3)</sup>

Bioequivalence Studies of  
 Olanzapine 2.5 mg OD Tablets 「KYORIN」、Olanzapine 5 mg OD Tablets 「KYORIN」、  
 Olanzapine 10 mg OD Tablets 「KYORIN」 and Olanzapine 2.5 mg Tablets 「KYORIN」、  
 Olanzapine 5 mg Tablets 「KYORIN」、Olanzapine 10 mg Tablets 「KYORIN」

Yuzuru TAKEUCHI M.D., Ph.D.  
 Fukui General Hospital (Principal Investigator)

Shinji MINAMI M.D., Ph.D.  
 Nanto Municipal Hospital, Internal Medicine (Medical Monitor)

Tetsutarou WATANABE, Naoki KAKUHARI, Kouji SAGA, Yuriko KITAMURA,  
 Mizuho SUGIZAKI, Machiko SUNADA and Hirokatsu NORIYASU  
 Kyorin Rimedio Co., Ltd. Pharmaceutical Development Center

#### Abstract

As a result of having carried out the bioequivalence studies for healthy Japanese adult male volunteers between either Olanzapine 5 mg OD Tablets “KYORIN” or Olanzapine 5 mg Tablets “KYORIN” as the test product and either Zyprexa<sup>®</sup> Zydys<sup>®</sup> 5 mg or Zyprexa<sup>®</sup> 5 mg as the reference product, it was judged according to the guideline for bioequivalence studies of generic products that each of the test products was bioequivalent to each of the reference products.

In addition, as for Olanzapine 2.5 mg OD Tablets “KYORIN” and Olanzapine 10 mg OD Tablets “KYORIN”, bioequivalence was assessed each by dissolution tests according to the guideline for bioequivalence studies for different strengths of oral solid dosage forms in comparison with Olanzapine 5 mg OD Tablets “KYORIN” as the reference product, bioequivalence of which was confirmed in comparison with Zyprexa<sup>®</sup> Zydys<sup>®</sup> 5 mg.

As a result, each product was considered bioequivalent to the reference product.

Likewise, as for Olanzapine 2.5 mg Tablets “KYORIN” and Olanzapine 10 mg Tablets “KYORIN”,

1) 一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院 (治験責任医師) 2) 南砺市民病院 内科 (医学専門家)

3) キョーリンリメディオ株式会社 製剤開発センター

キーワード: オランザピン, オランザピン錠, オランザピン OD 錠, 生物学的同等性, 血漿中濃度, ジェネリック医薬品

bioequivalence was assessed each in comparison with Olanzapine 5 mg Tablets “KYORIN” as the reference product, bioequivalence of which was confirmed in comparison with Zyprexa<sup>®</sup> 5 mg. As a result, each product was considered bioequivalent to the reference product.

Therefore, it was concluded that Olanzapine 2.5 mg OD Tablets “KYORIN”, Olanzapine 5 mg OD Tablets “KYORIN” and Olanzapine 10 mg OD Tablets “KYORIN” could be expected to be equivalent therapeutic effect correspondingly to Zyprexa<sup>®</sup> Zydis<sup>®</sup> 2.5 mg, Zyprexa<sup>®</sup> Zydis<sup>®</sup> 5 mg and Zyprexa<sup>®</sup> Zydis<sup>®</sup> 10 mg in clinical treatments. Likewise, it was concluded that Olanzapine 2.5 mg Tablets “KYORIN”, Olanzapine 5 mg Tablets “KYORIN” and Olanzapine 10 mg Tablets “KYORIN” could be expected to be equivalent therapeutic effect correspondingly to Zyprexa<sup>®</sup> 2.5 mg, Zyprexa<sup>®</sup> 5 mg and Zyprexa<sup>®</sup> 10 mg in clinical treatments.

## 結 言

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬であり、SDA (serotonin-dopamine antagonist) 薬物群が特徴としている5-HT<sub>2A/D2</sub>受容体親和性比が高いだけでなく、他の複数の受容体に対しても比較的高い親和性を有することにより、統合失調症治療、双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善が期待され、臨床においてジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 2.5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 10 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 2.5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg 及びジプレキサ<sup>®</sup>錠 10 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>細粒 1%として汎用されている製剤である<sup>1)</sup>。

オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」、オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」及びオランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」は、それぞれ1錠中にオランザピン 2.5 mg, 5 mg, 10 mg を含有する口腔内崩壊錠であり、先発医薬品であるジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 2.5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 5 mg 及びジプレキサ<sup>®</sup>錠 10 mg 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である。

また、オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」、オランザピン錠 5 mg 「杏林」及びオランザピン錠 10 mg 「杏林」は、それぞれ1錠中にオランザピン 2.5 mg, 5 mg, 10 mg を含有するフィルムコーティング錠であり、先発医薬品であるジプレキサ<sup>®</sup>錠 2.5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg 及びジプレキサ<sup>®</sup>錠 10 mg 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、それぞれキョーリンリメディオ株式会社で開発された。

上記開発製剤の生物学的同等性を検証するにあたり、オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」及びオランザピン錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」<sup>2)</sup> (以下、後発医薬品ガイドライン) に従い、ジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 5 mg 及びジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg を標準製剤として日本人健康成人男性志願者を対象に実施した。オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」は口

レキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 10 mg 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である。

表1 治験薬

① オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」	ジプレキサ <sup>®</sup> ザイディス <sup>®</sup> 錠 5 mg
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	日本イーライリリー株式会社
有効成分	1錠中にオランザピンとして5 mg 含有する	

② オランザピン錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

	試験製剤	標準製剤
治験薬名	オランザピン錠 5 mg 「杏林」	ジプレキサ <sup>®</sup> 錠 5 mg
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社	日本イーライリリー株式会社
有効成分	1錠中にオランザピンとして5 mg 含有する	

表2 溶出試験条件及び溶出類似性の判定

① オランザピン OD錠 5 mg 「杏林」と ジプレキサ<sup>®</sup>ザイディス<sup>®</sup>錠 5 mg

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	類似性の判定基準	判定	総合判定
50	① 溶出試験第1液 (pH 1.2)	15	基準 A	適合	類似
	② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5.0)	15	基準 A	適合	
	③ 溶出試験第2液 (pH 6.8)	15	基準 A	適合	
	④ 水	15	基準 A	適合	

② オランザピン錠 5 mg 「杏林」と ジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (分)	類似性の判定基準	判定	総合判定
50	① 溶出試験第1液 (pH 1.2)	15	基準 A	適合	類似
	② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 5.0)	10, 15	基準 B	適合	
	③ 溶出試験第2液 (pH 6.8)	10, 30	基準 B	適合	
	④ 水	10, 360	基準 C	適合	

## 溶出類似性の判定基準一覧

- ・基準 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  $\pm 15\%$  の範囲にある。
- ・基準 B：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  $f_2$  関数の値が 42 以上である。
- ・基準 C：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  $f_2$  関数の値が 46 以上である。

腔内崩壊錠であるため、「水なしで服用」（以下、水なし試験）と「水で服用」（以下、水あり試験）の2服用条件で生物学的同等性試験を行った。なお、当該試験における投与量は健康成人への忍容量、安全性を考慮し、5 mg に設定した。

また、オランザピン OD錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン OD錠 10 mg 「杏林」並びにオランザピン錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン錠 10 mg 「杏林」は、それぞれ生物学的同等性が確認されたオランザピン OD錠 5 mg 「杏林」、オランザピン錠 5 mg 「杏林」を標準製剤とし、「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>3)</sup>（以下、含量違いガイドライン）に従い、溶出試験により生物学的同等性を評価した。

## I. オランザピン OD錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

### 1. 治験薬

治験薬を表1①に示した。試験製剤には実生産ロットの1/10以上のスケールで製造されたオランザピン OD錠 5 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には既に有効性及び安全性が確立した製剤であるジプ

レキサ<sup>®</sup>ザイディス<sup>®</sup>錠 5 mg の3ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを用いた。

また、表2①に示す試験条件で溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し、試験製剤と標準製剤は「類似」と判定した。各溶出試験条件下における平均溶出率曲線を図1に示した。

### 2. 試験方法

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下、GCP）」<sup>4)</sup>に則り、一般財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院 治験審査委員会（以下、IRB）で承認を受けた治験実施計画書を遵守して、2014年7～8月に一般財団法人新田塚医療福祉センター 福井総合病院において実施した。

#### 1) 被験者

試験開始前4週間以内にスクリーニング検査を行い、現疾患がなく、タバコの非常用者であり、薬剤に対するアレルギー等の特異体質及び薬物動態に影響を及ぼすと考えられる内臓疾患の既往歴や外科手術歴がない等の基準を満たした20歳以上40歳以

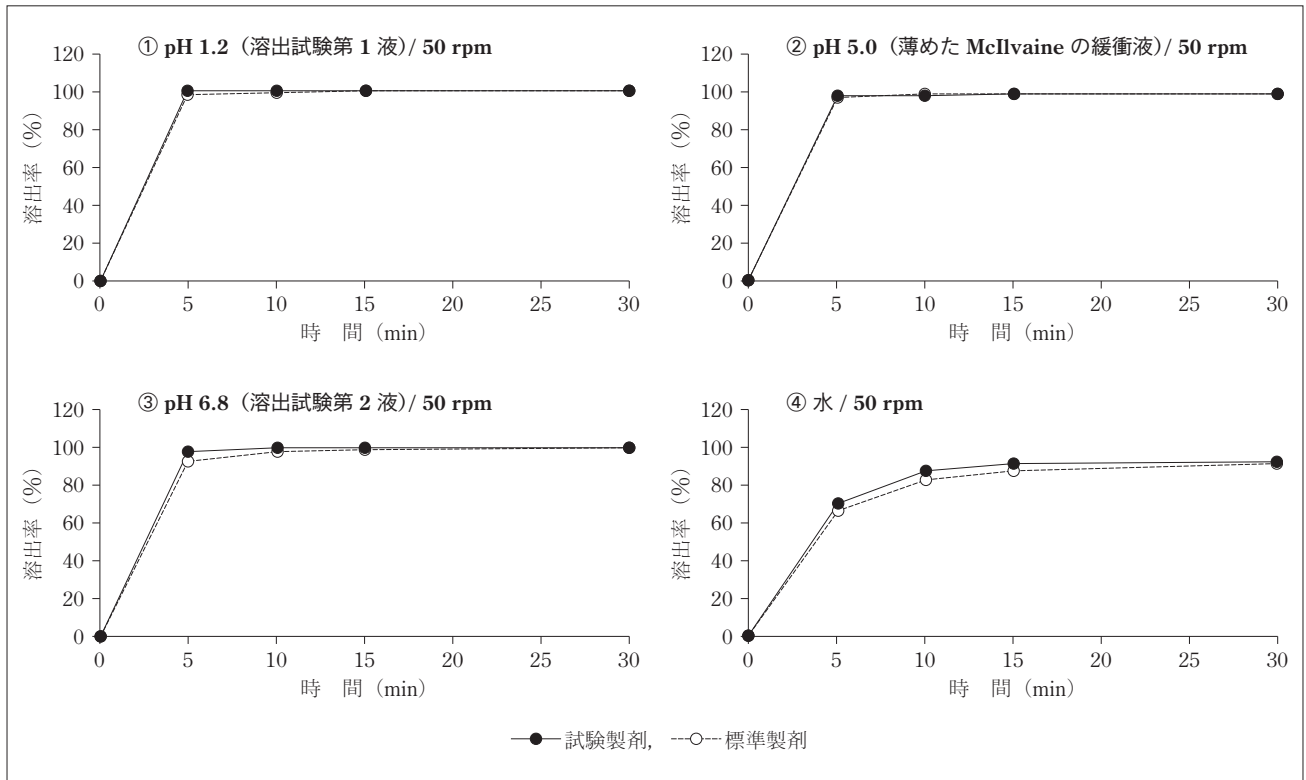


図1 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率  
(オランザピンOD錠5mg「杏林」とジブレキサ<sup>®</sup>ザイディス<sup>®</sup>錠5mg)

表3 治験デザイン〔オランザピンOD錠5mg「杏林」(水なし試験及び水あり試験)及びオランザピン錠5mg「杏林」の生物学的同等性試験〕

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
16例	標準製剤	第I期治験薬 投与日から14日間	試験製剤
	試験製剤		標準製剤

下の日本人健康成人男性志願者の中から、治験責任医師により治験参加が適格と判断された者を選択した。なお、本治験薬は口腔内崩壊錠であるため、口腔内疾患等を有する者は除外した。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について十分な説明を行い、文書による同意を得た。

2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインは2剤2期の非盲検クロスオーバー法とし、水なし試験では、被験者の割り付け順に10時間以上の絶食後に、治験薬のいずれか1錠を唾液とともに服用した。また、治験薬投与前後1時間は絶飲とし、投与後4時間までは絶食とした。

水あり試験では、被験者の割り付け順に10時間以上の絶食後に、治験薬のいずれか1錠を水150

mLとともに服用し、治験薬投与後4時間までは絶食とした。

なお、休薬期間は第I期治験薬投与日から14日間で実施した(表3)。

3) 被験者の管理

各被験者には第I期治験薬投与日1週間前から第II期治験薬投与後72時間(退所日)までの治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を原則として禁止した。その他、薬物動態に影響する可能性の排除、安全性を確保するため、治験期間中は飲食物・嗜好品の摂取や行動及び運動などに制限を設けた。

4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

各試験の第I期、第II期共に治験スケジュール(表4)に従い、医師の診察、生理学的検査、心電図検査及び臨床検査を実施した(表5)。治験期間

表4 治験スケジュール

時 期	経過時間	投薬	食事	起床 就寝	観察・検査項目							
					自覚症状	診察	体温	脈拍・ 血圧	心電図	臨床検査 (採尿・採血)	測定用 採血	
前日	～ 17:00	入所										
	17:00～								○	○		
	19:00			○								
	～ 23:00				○							
1 日目 (投薬日)	6:00～				○	○	○					○
	9:00	0	○									
	10:00	1										○
	11:00	2										○
	12:00	3										○
	13:00	4		○		○	○	○				○
	15:00	6										○
	19:00	10		○								○
	21:00	12										○
	～ 23:00											
2 日目	～ 8:00											
	9:00	24		○								○
	13:00			○								
	19:00			○								
	～ 23:00											
3 日目	～ 8:00											
	9:00	48		○								○
	13:00			○								
	19:00			○								
	～ 23:00											
4 日目	～ 8:00											
	9:00	72		○		○	○	○	○	○	○	○
	～ 12:00											退 所

中に自覚症状・他覚所見が発現した場合、随時、治験責任医師等が確認することとした。また、治験薬投与後に自覚症状または他覚所見の発現が認められた場合、もしくは生理学的検査値または臨床検査値に異常変動が認められた場合は有害事象として取り扱い、治験薬との因果関係を判定することとした。

#### 5) 採血時点及び採血方法

各試験の採血時点は投与前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 10, 12, 24, 48及び72時間の計11点とした。

被験者の前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム入りの真空採血管を使用し、治験スケジュールに従って5 mLずつ採血した。なお、治験薬投与後4時間まではベッドサイドで採血した。採取した血液は、直ちに氷水中で冷却の上、4℃、3,000 rpm、10分間遠心分離し、ポリプロピレン製の保存容器に血漿を分取して、測定時まで遮光下、-35℃以下で凍結保存した。

表5 観察及び検査項目

診 察	内科的診察 (聴打診, 視診, 触診など), 問診 (現在の一般状態, アレルギーを含む既往歴 <sup>*</sup> , 飲酒・喫煙の有無など <sup>*</sup> )
身体所見 <sup>*</sup>	身長, 体重, BMI
バイタルサイン	体温 (腋窩), 血圧・脈拍数 (座位)
心電図検査	標準 12 誘導心電図 (安静時)
血液学的検査	赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Ht), 血小板数 (PLT), 末梢血液像 [好中球 (Neutro), リンパ球 (Lympho), 単球 (Mono), 好酸球 (Eosino), 好塩基球 (Baso)]
血液生化学的検査	総蛋白 (TP), アルブミン (Alb), 総ビリルビン (T-Bil), 直接ビリルビン (D-Bil), AST (GOT), ALT (GPT), ALP (AL-P), LDH (LD), $\gamma$ -GTP, CK (CPK), ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre), 尿酸 (UA), 総コレステロール (T-Cho), 中性脂肪 (TG), 血糖 (Glu), HbA1c <sup>*</sup>
尿 検 査	定性 (ウロビリノーゲン, 蛋白, 潜血, ケトン体, ビリルビン, 糖), pH
免疫学的検査 <sup>*</sup>	HBs 抗原, HCV 抗体, 梅毒血清反応 (TPHA/RPR), HIV 抗原・抗体
喫煙検査 <sup>*</sup>	コチニン検査 (ニコアラート <sup>®</sup> 唾液テスト)

<sup>\*</sup>: スクリーニング検査時の実施項目

表6 被験者背景 (スクリーニング検査時)

項 目	オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」		オランザピン錠 5 mg 「杏林」 (n = 16)
	水なし試験 (n = 16)	水あり試験 (n = 16)	
年 齢 (歳)	29 ± 5.7	27 ± 6.2	26 ± 5.6
身 長 (cm)	171.5 ± 4.16	168.9 ± 6.75	168.7 ± 6.74
体 重 (kg)	61.4 ± 4.40	60.1 ± 7.90	60.8 ± 7.60
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.8 ± 1.54	21.0 ± 1.96	21.3 ± 1.87

平均値 ± S.D.

#### 6) 血漿中薬物濃度の測定方法

測定は, 血漿中オランザピン (未変化体) 濃度を対象とし, あらかじめバリデートされた定量法 (LC-MS/MS 法, 定量下限 0.2 ng/mL) によりキョーリンリメディオ株式会社において実施した。なお, 定量下限未満は BLQ (0 ng/mL) として取り扱った。当該試験における定量値の再現性確認のため, ISR (Incurred Samples Reanalysis)<sup>5)</sup> を行った。

#### 7) 統計解析

治験薬投与後の薬物動態パラメータを求め, 生物学的同等性の評価パラメータである  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間を算出した。評価パラメータと参考パラメータである  $AUC_{0-\infty}$ ,  $MRT_{0-72}$ , 及び  $k_{el}$  の対数値, 並びに  $t_{max}$  の未変換値について分散分析を行い, 「薬剤」を変動要因として分散比を有意水準 5% で検定した。ま

た,  $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$  及び  $t_{max}$  の値から, 採血時点及び休薬期間の妥当性を検討した。なお, 薬物動態パラメータの算出及び統計解析は BESTS (株式会社 CAC エクシケア) を用いた。

#### 8) 生物学的同等性の評価

後発医薬品ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の血漿中オランザピン濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72}$  を生物学的同等性の評価パラメータとし,  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72}$  の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  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。

#### 9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性の評価対象とし, 治験薬投与後に有害事象が発現した場合は, 重症度 (軽度, 中等度, 重度), 重篤度 (非重篤, 重篤), 転帰 (回復, 軽快, 未回復, その他) 及び

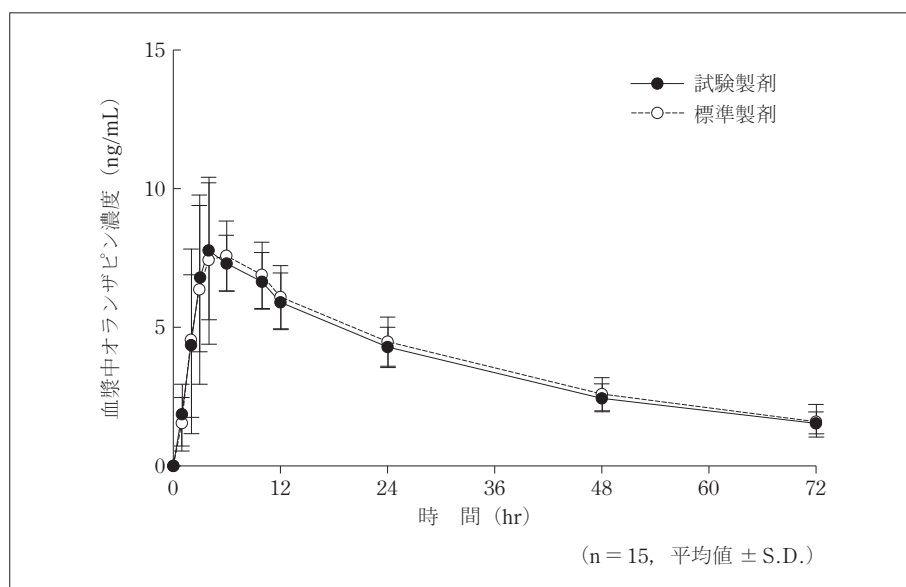


図2 治験薬投与後の平均血漿中オランザピン濃度推移  
(オランザピンOD錠5mg「杏林」・水なし試験)

治験薬との因果関係（あり，なし）について，それぞれ判定することとした。なお，治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象を副作用とした。

### 3. 結果及び考察

#### 1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。

##### (1) 水なし試験

当該試験は16例で開始したが，標準製剤を投与した被験者1例が有害事象の発現によって治験を中止したため，生物学的同等性の解析は15例，安全性評価は試験製剤投与群15例，標準製剤投与群16例を対象とした。

##### (2) 水あり試験

当該試験は16例で実施したが，試験製剤又は標準製剤を投与した被験者各1例について有害事象の発現によって治験を中止した。また，第Ⅱ期入所前に被験者1例が辞退を申し出たため，生物学的同等性の解析は13例，安全性評価は試験製剤投与群15例，標準製剤投与群14例を対象とした。

#### 2) 薬物動態試験条件の妥当性

##### (1) 水なし試験

治験薬投与後の平均血漿中オランザピン濃度推移を図2に，被験者毎の血漿中オランザピン濃度推移を図3に示した。また，薬物動態パラメータを表7に示した。

治験薬投与後，血漿中オランザピン濃度は上昇し，3～10時間に最大値を示し，全被験者において消失過程として3点以上の血漿中オランザピン濃度が測定可能であった。また，平均血漿中濃度推移において採血時点は，後発医薬品ガイドラインの条件である「投与直前に1点， $C_{max}$ に達するまでに1点， $C_{max}$ 附近に2点，消失過程に3点の計7点以上」を満たした。また，試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ は，それぞれ78.2%及び78.5%であり，後発医薬品ガイドラインの条件である「体液の採取は，原則として $AUC_t$ が $AUC_{\infty}$ の80%以上になる時点まで行う」を満たしていなかった。しかしながら，本薬物は後発医薬品ガイドラインの「未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は，少なくとも72時間にわたって体液の採取を行う」に該当するため，採血時間の設定は適切と判断した。

また，いずれの被験者も第Ⅰ期，第Ⅱ期ともに投与前に血漿中オランザピンは検出されず，休薬期間は妥当と判断した。

##### (2) 水あり試験

治験薬投与後の平均血漿中オランザピン濃度推移を図4に，被験者毎の血漿中オランザピン濃度推移を図5に示した。また，薬物動態パラメータを表8に示した。

治験薬投与後，血漿中オランザピン濃度は上昇

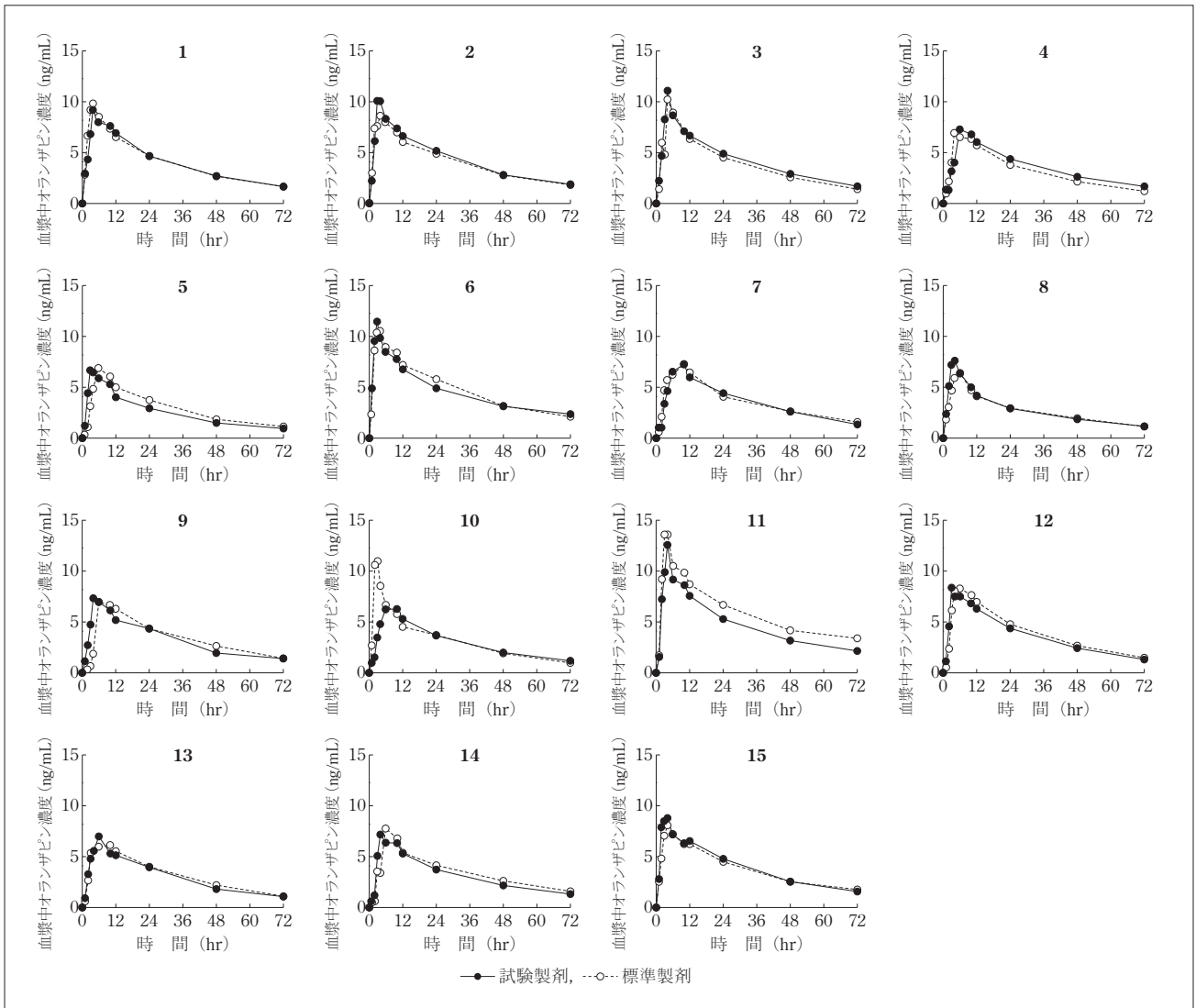


図3 被験者毎の血漿中オランザピン濃度推移 (オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」・水なし試験)

表7 薬物動態パラメータ (オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」・水なし試験)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 <sup>#</sup>
$C_{max}$ (ng/mL)	8.494 ± 1.952	8.530 ± 2.079	有意差なし
$AUC_{0-72}$ (ng・hr/mL)	264.1 ± 47.5	272.5 ± 58.4	有意差なし
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	340.2 ± 73.9	350.7 ± 94.5	有意差なし
$t_{max}$ (hr)	4.6 ± 1.8	5.4 ± 2.1	有意差なし
$t_{1/2}$ (hr)	32.8 ± 5.1	32.1 ± 4.2	—
$k_{el}$ (hr <sup>-1</sup> )	0.0216 ± 0.0030	0.0219 ± 0.0029	有意差なし
MRT <sub>0-72</sub> (hr)	26.4 ± 0.9	26.7 ± 1.2	有意差なし
$AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ (%)	78.2 ± 4.2	78.5 ± 4.6	—

n = 15 (平均値 ± S.D.)

<sup>#</sup>: 薬剤を変動要因とした有意水準 5%での分散比の検定

し、2～6時間に最大値を示し、全被験者において消失過程として3点以上の血漿中オランザピン濃度が測定可能であった。また、平均血漿中濃度推移に

において採血時点は、後発医薬品ガイドラインの条件である「投与直前に1点、 $C_{max}$ に達するまでに1点、 $C_{max}$ 附近に2点、消失過程に3点の計7点以



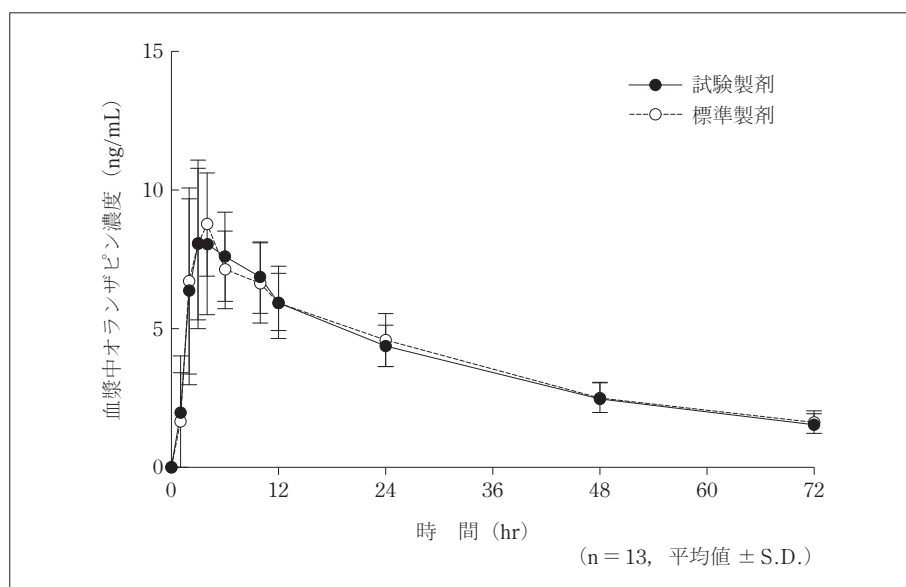


図4 治験薬投与後の平均血漿中オランザピン濃度推移  
(オランザピンOD錠5mg「杏林」・水あり試験)

上」を満たした。また、試験製剤及び標準製剤投与後の  $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$  は、それぞれ 78.9%及び 79.4%であったが、水なし試験と同様、採血時間の設定は適切と判断した。

また、いずれの被験者も第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに投与前に血漿中オランザピンは検出されず、休薬期間は妥当と判断した。

### 3) ISR

水なし試験及び水あり試験について ISR を実施した結果、いずれも判定基準<sup>5)</sup> を満たしたことから、定量値の再現性が確認された。

### 4) 統計解析及び生物学的同等性の評価

#### (1) 水なし試験

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表9に示した。評価パラメータである  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.9231) \sim \log(1.0852)$  及び  $\log(0.9396) \sim \log(1.0105)$  と、生物学的同等性の判定基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] を満たした。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においても変動要因「薬剤」に有意差が認められなかった。

以上より、水なし試験において試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

#### (2) 水あり試験

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果

を表10に示した。評価パラメータである  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72}$  の対数値の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.8516) \sim \log(1.0224)$  及び  $\log(0.9529) \sim \log(1.0179)$  と、生物学的同等性の判定基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] を満たした。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においても変動要因「薬剤」に有意差が認められなかった。

以上より、水あり試験において試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

### 5) 安全性の評価

#### (1) 水なし試験

##### ① 臨床検査

試験製剤投与後の被験者15例中1例1件に有害事象が認められ、治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判断された。また、標準製剤投与後の被験者16例中1例2件に有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「あり」と治験責任医師により判断された。

##### ② 自覚症状・他覚所見、バイタルサイン

試験製剤投与後の被験者15例中15例16件に有害事象が認められ、治験薬との因果関係はいずれも「あり」と治験責任医師により判断された。また、標準製剤投与後の被験者16例中16例19件に有害事象が認められ、治験薬との因果関係はいずれも「あり」と治験責任医師により判断された。有害事

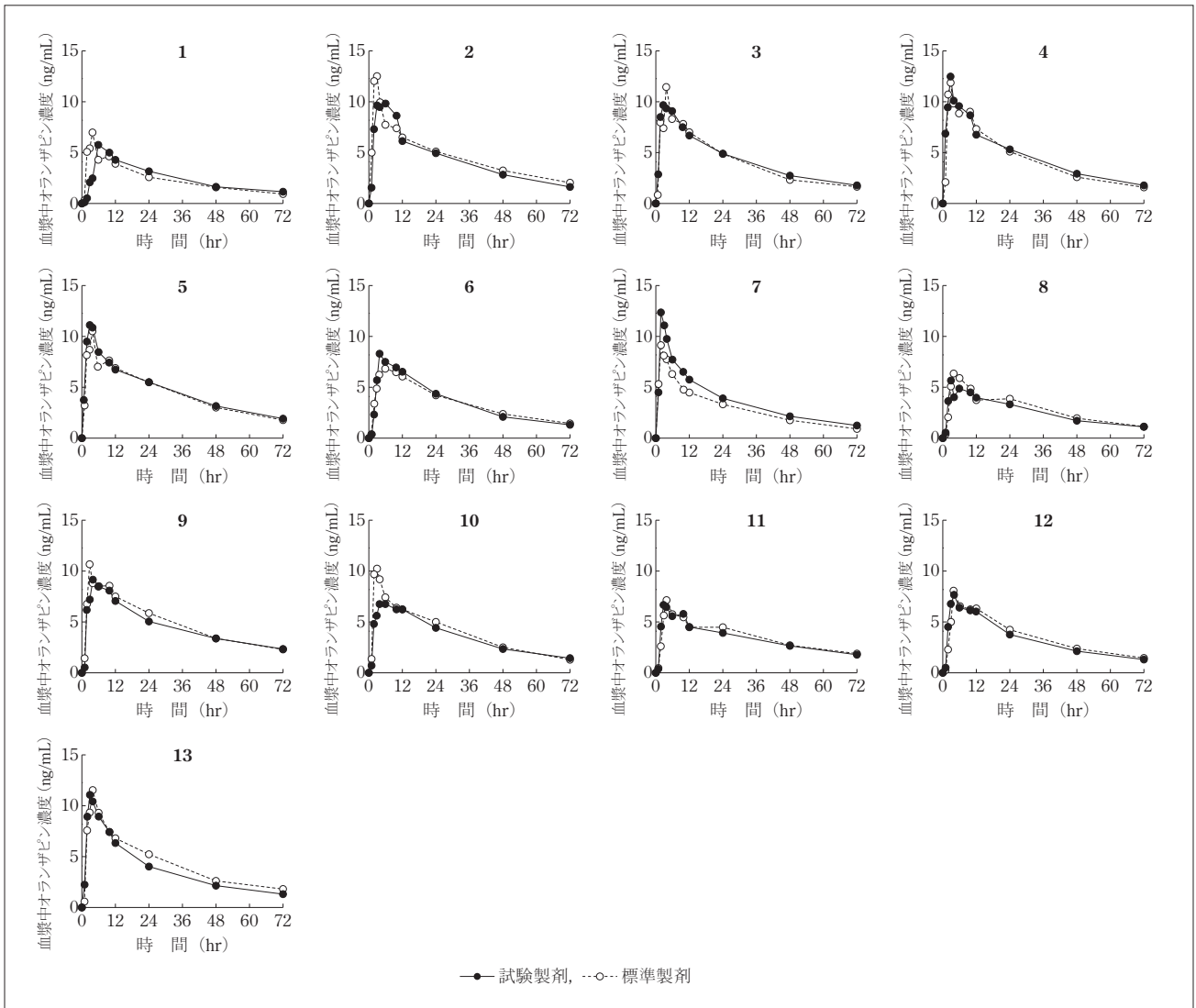


図5 被験者毎の血漿中オランザピン濃度推移 (オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」・水あり試験)

表8 薬物動態パラメータ (オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」・水あり試験)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 <sup>#</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8.955 ± 2.385	9.470 ± 2.193	有意差なし
AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	270.7 ± 51.6	274.2 ± 54.9	有意差なし
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	344.5 ± 70.7	346.6 ± 74.1	有意差なし
t <sub>max</sub> (hr)	3.8 ± 1.3	3.7 ± 0.9	有意差なし
t <sub>1/2</sub> (hr)	32.0 ± 4.9	31.1 ± 4.1	—
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.0220 ± 0.0029	0.0227 ± 0.0029	有意差なし
MRT <sub>0-72</sub> (hr)	26.1 ± 1.5	26.1 ± 1.5	有意差なし
AUC <sub>0-72</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (%)	78.9 ± 4.6	79.4 ± 4.3	—

n = 13 (平均値 ± S.D.)

<sup>#</sup>: 薬剤を変動要因とした有意水準 5%での分散比の検定

象一覧を表 11 に示した。

(2) 水あり試験

① 臨床検査

試験製剤投与後の被験者 15 例中 1 例 2 件に有害

事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は

「あり」と治験責任医師により判断された。また、

標準製剤投与後の被験者 14 例中 1 例 2 件に有害事

象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「あ

表9 生物学的同等性の解析結果 (オランザピン OD錠 5 mg 「杏林」・水なし試験)

評価 パラメータ	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的 同等性の判定
C <sub>max</sub>	log(1.0009)	log(0.9231) ~ log(1.0852)	同等
AUC <sub>0-72</sub>	log(0.9744)	log(0.9396) ~ log(1.0105)	同等

\*: 生物学的同等性の判定基準: log(0.80) ~ log(1.25)

表10 生物学的同等性の解析結果 (オランザピン OD錠 5 mg 「杏林」・水あり試験)

評価 パラメータ	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的 同等性の判定
C <sub>max</sub>	log(0.9331)	log(0.8516) ~ log(1.0224)	同等
AUC <sub>0-72</sub>	log(0.9849)	log(0.9529) ~ log(1.0179)	同等

\*: 生物学的同等性の判定基準: log(0.80) ~ log(1.25)

り」と治験責任医師により判断された。

## ② 自覚症状・他覚所見

試験製剤投与後の被験者 15 例中 15 例 17 件に有害事象が認められ、治験薬との因果関係はいずれも「あり」と治験責任医師により判断された。また、標準製剤投与後の被験者 14 例中 14 例 19 件に有害事象が認められ、治験薬との因果関係はいずれも「あり」と治験責任医師により判断された。有害事象一覧を表 12 に示した。

## (3) 総 評

水なし試験、水あり試験のいずれも有害事象は軽度及び非重篤で、処置なし又は臥位にて回復を確認、あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要と判断され、本治験条件下における治験薬の安全性は問題ないと判断した。

## 4. 結 論

オランザピン OD錠 5 mg 「杏林」とジプレキサ<sup>®</sup> ザイディス<sup>®</sup>錠 5 mg の生物学的同等性の評価を目的に、日本人健康成人男性を対象とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を水なし試験及び水あり試験の 2 服用条件で実施した。

その結果、水なし試験及び水あり試験ともに、試験製剤と標準製剤の評価パラメータ (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-72</sub>) の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 [log(0.80) ~ log(1.25)] を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、いずれの有害事象も軽度及び非重篤で、処置なし又は臥位にて回復を確認、あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要とされ、本治験条件下における治験薬の安全性に問題はないと判断した。

## II. オランザピン錠 5 mg 「杏林」の 生物学的同等性試験

### 1. 治 験 薬

治験薬を表 1 ②に示した。試験製剤には実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたオランザピン錠 5 mg 「杏林」を用いた。標準製剤には既に有効性及び安全性が確立したジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg の 3 ロットについて、後発医薬品ガイドラインに従った溶出試験を行い、中間の溶出性を示したロットを用いた。

また、表 2 ②に示す試験条件で溶出試験を行った結果、治験薬の溶出挙動はすべての試験条件において基準に適合し、試験製剤と標準製剤は「類似」と判定した。各溶出試験条件下における平均溶出率曲線を図 6 に示した。

### 2. 試験方法

本治験は、GCP に則り、IRB で承認を受けた治験実施計画書を遵守して、2014 年 8 ~ 9 月に一般財団法人 新田塚医療福祉センター 福井総合病院において、前述したオランザピン OD錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。

#### 1) 被 験 者

被験者は、口腔内疾患に関する除外基準を除く、

表 11 有害事象一覧 (オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」・水なし試験)

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の有無	程度		転帰	治験の継続
					重症度	重篤度		
AST 上昇	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止 <sup>**</sup>
ALT 上昇	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止 <sup>**</sup>
好酸球増多	試験製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	その他 <sup>*</sup>	継続
傾眠	標準製剤	あり	16	なし	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	あり	15	なし	軽度	非重篤	回復	継続
頭痛	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続
気分不快	標準製剤	あり	1	あり	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	あり	1	あり	軽度	非重篤	回復	継続
血圧低下	標準製剤	あり	1	あり	軽度	非重篤	回復	継続

\*: 転帰—その他; アレルギー症状ないため, 生理的変動と考えられ関連なし。

\*\* : 治験の継続—中止; AST 上昇と ALT 上昇は, 同一被験者に第 I 期治験薬投与後に発現し, 治験を中止した。

表 12 有害事象一覧 (オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」・水あり試験)

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の有無	程度		転帰	治験の継続
					重症度	重篤度		
総ビリルビン上昇	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止 <sup>*</sup>
直接ビリルビン上昇	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止 <sup>*</sup>
AST 上昇	試験製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止 <sup>**</sup>
ALT 上昇	試験製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	中止 <sup>**</sup>
傾眠	標準製剤	あり	14	なし	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	あり	15	なし	軽度	非重篤	回復	継続
頭痛	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	完了
気分不快	標準製剤	あり	4	あり	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	あり	2	あり	軽度	非重篤	回復	継続

\*: 治験の継続—中止; 総ビリルビン上昇と直接ビリルビン上昇は, 同一被験者に第 I 期治験薬投与後に発現し, 治験を中止した。

\*\* : 治験の継続—中止; AST 上昇と ALT 上昇は, 同一被験者に第 I 期治験薬投与後に発現し, 治験を中止した。

オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験と同一基準で選定し, 文書による同意を得た。

## 2) 治験デザイン及び投与方法

治験デザインはオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した (表 3)。治験薬の投与方法は水あり試験と同様に実施した。

## 3) 被験者の管理

被験者の管理はオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。被験者に

対する飲水制限は水あり試験と同様に実施した。

## 4) 観察・検査項目及び治験スケジュール

観察・検査項目及び治験スケジュールはオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施し (表 4 及び表 5), 有害事象の発現時も同様に対応した。

## 5) 採血時点及び採血方法

採血時点及び採血方法はオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。

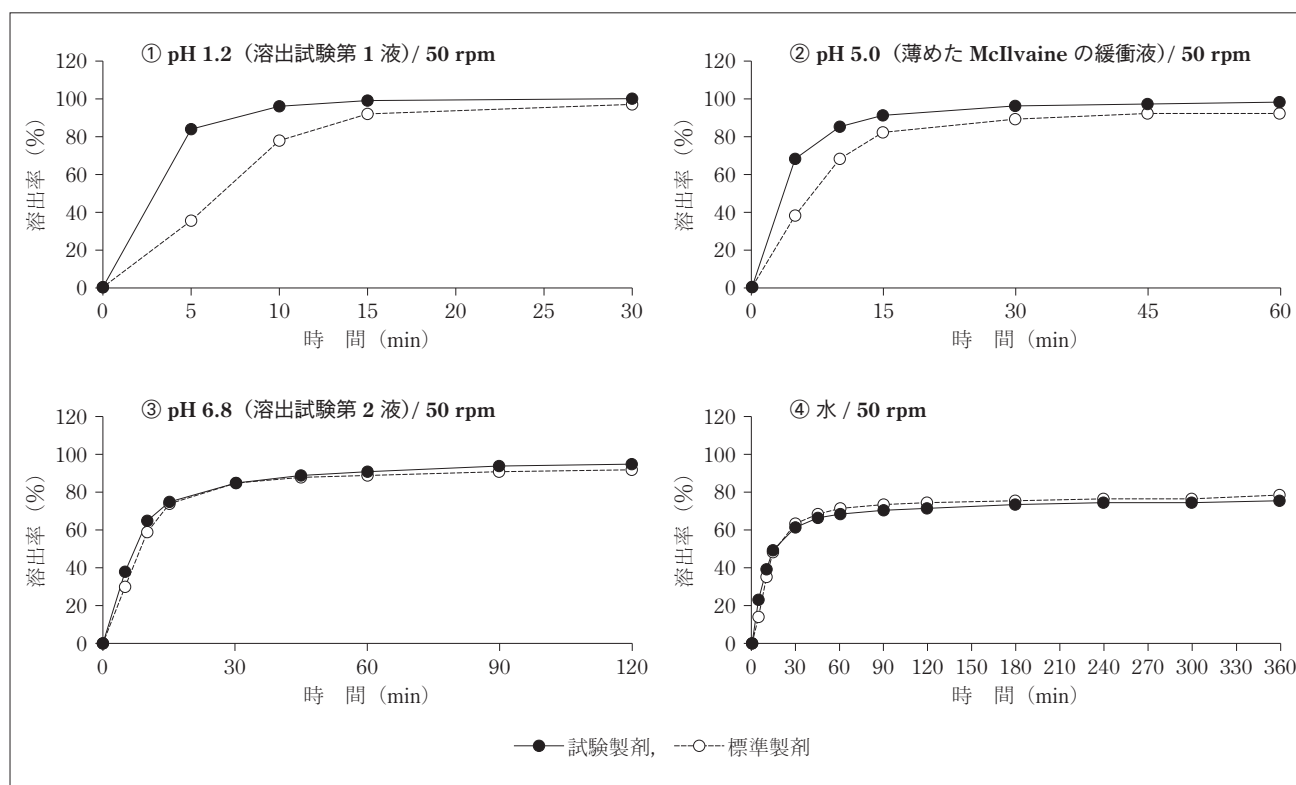


図6 各溶出試験条件下における12ベッセルの平均溶出率  
(オランザピン錠5mg「杏林」とジプレキサ<sup>®</sup>錠5mg)

#### 6) 血漿中薬物濃度の測定方法

測定はオランザピン OD 錠5mg「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。

#### 7) 統計解析

統計解析はオランザピン OD 錠5mg「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。

#### 8) 生物学的同等性の評価

生物学的同等性の評価はオランザピン OD 錠5mg「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。

#### 9) 安全性の評価

治験薬が投与された全被験者を安全性の評価対象とし、オランザピン OD 錠5mg「杏林」の生物学的同等性試験と同様に実施した。

### 3. 結果及び考察

#### 1) 被験者及び解析対象

被験者背景を表6に示した。当該試験は16例で実施した結果、中止例はなかったため、生物学的同等性の解析及び安全性評価は試験製剤投与群、標準製剤投与群ともに16例を対象とした。

#### 2) 薬物動態試験条件の妥当性

治験薬投与後の平均血漿中オランザピン濃度推移を図7に、被験者毎の血漿中オランザピン濃度推移を図8に、薬物動態パラメータを表13に示した。

治験薬投与後、血漿中オランザピン濃度は上昇し、2～10時間に最大値を示し、全被験者において消失過程として3点以上の血漿中オランザピン濃度が測定可能であった。また、平均血漿中濃度推移において採血時点は、後発医薬品ガイドラインの条件である「投与直前に1点、 $C_{max}$ に達するまでに1点、 $C_{max}$ 附近に2点、消失過程に3点の計7点以上」を満たした。また、試験製剤及び標準製剤投与後の $AUC_{0-72}/AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ78.6%及び79.6%であり、後発医薬品ガイドラインの条件である「体液の採取は、原則として $AUC_t$ が $AUC_{\infty}$ の80%以上になる時点まで行う」を満たしていなかった。しかしながら、本薬物は後発医薬品ガイドラインの「未変化体又は活性代謝物の消失半減期が非常に長い場合は、少なくとも72時間にわたって体液の採取を行う」に該当するため、採血時間の設定は妥当と判断した。

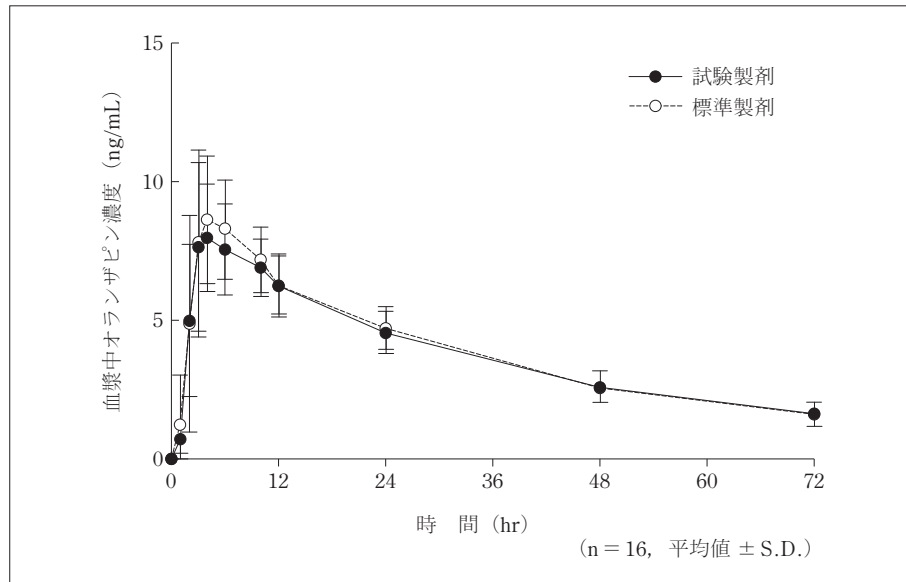


図7 治験薬投与後の平均血漿中オランザピン濃度推移 (オランザピン錠5 mg「杏林」)

また、いずれの被験者も第Ⅰ期、第Ⅱ期ともに投与前に血漿中オランザピンは検出されず、休薬期間は妥当と判断した。

### 3) ISR

ISRを実施した結果、いずれも判定基準<sup>5)</sup>を満たしたことから、定量値の再現性が確認された。

### 4) 統計解析及び生物学的同等性の評価

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性の解析結果を表14に示した。評価パラメータである $C_{max}$ 及び $AUC_{0-72}$ の対数値の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.9393) \sim \log(1.0614)$ 及び $\log(0.9556) \sim \log(1.0055)$ と、生物学的同等性の判定基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] を満たした。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においても変動要因「薬剤」に有意差は認められなかった。

以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判断された。

### 5) 安全性の評価

#### (1) 臨床検査

試験製剤投与及び標準製剤投与後の被験者16例中1例に、それぞれ有害事象(好酸球増多1件)が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と治験責任医師により判断された。

#### (2) 自覚症状・他覚所見, バイタルサイン

試験製剤投与及び標準製剤投与後の被験者16例中、それぞれ21件、17件に有害事象が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「あり」と治験責任

医師により判断された。

いずれの有害事象も軽度及び非重篤で、処置なし又は臥位にて回復を確認、あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要と判断され、本治験条件下における治験薬の安全性は問題ないと判断した。有害事象一覧を表15に示した。

## 4. 結論

オランザピン錠5 mg「杏林」とジプレキサ<sup>®</sup>錠5 mgの生物学的同等性の評価を目的に、日本人健康成人男性を対象とした非盲検2剤2期クロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施した。

その結果、試験製剤と標準製剤の評価パラメータ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-72}$ )の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準 [ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ] を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であると判定された。

また、いずれの有害事象も軽度及び非重篤で、処置なし又は臥位にて回復を確認、あるいは臨床上問題なく追跡調査は不要とされ、本治験条件下における治験薬の安全性に問題はないと判断した。

## Ⅲ. オランザピン OD 錠 2.5 mg「杏林」及びオランザピン OD 錠 10 mg「杏林」の生物学的同等性試験

### 1. 試験製剤及び標準製剤

試験製剤及び標準製剤を表16①に示した。試験製剤は実生産ロットの1/10以上のスケールで製造

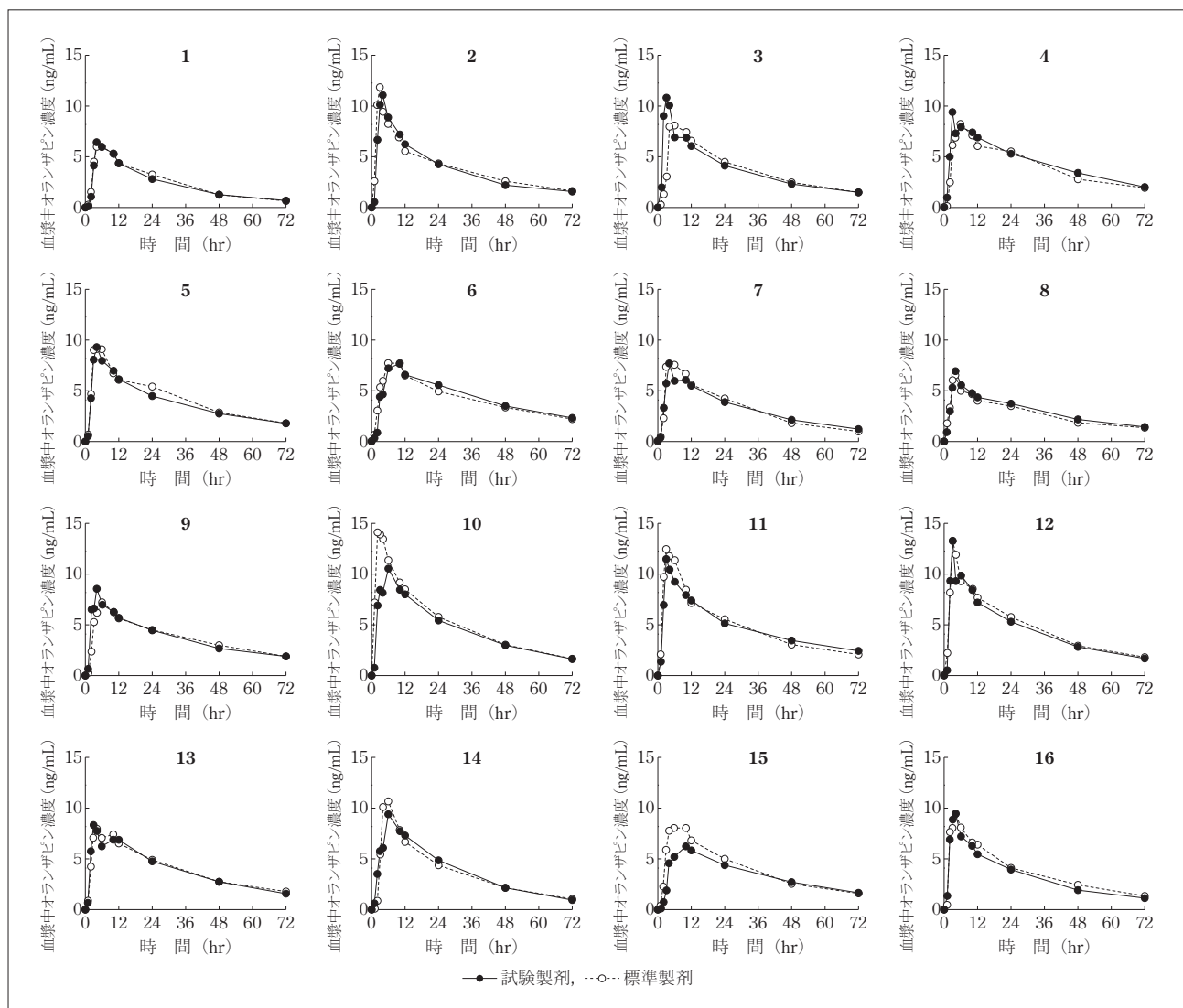


図8 被験者毎の血漿中オランザピン濃度推移 (オランザピン錠 5 mg 「杏林」)

表 13 薬物動態パラメータ (オランザピン錠 5 mg 「杏林」)

パラメータ	試験製剤	標準製剤	分散分析結果 <sup>#</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	9.116 ± 1.973	9.223 ± 2.489	有意差なし
AUC <sub>0-72</sub> (ng・hr/mL)	277.4 ± 46.7	283.6 ± 51.3	有意差なし
AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	356.7 ± 74.2	359.0 ± 71.6	有意差なし
t <sub>max</sub> (hr)	4.7 ± 2.3	4.7 ± 1.9	有意差なし
t <sub>1/2</sub> (hr)	32.3 ± 5.9	31.2 ± 5.6	—
k <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.0222 ± 0.0044	0.0230 ± 0.0044	有意差なし
MRT <sub>0-72</sub> (hr)	26.5 ± 1.8	26.1 ± 1.8	有意差なし
AUC <sub>0-72</sub> /AUC <sub>0-∞</sub> (%)	78.6 ± 5.9	79.6 ± 5.7	—

n = 16 (平均値 ± S.D.)

<sup>#</sup>: 薬剤を変動要因とした有意水準 5%での分散比の検定

されたオランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」を用いた。

標準製剤はジプレキサ<sup>®</sup>ザイディス<sup>®</sup>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 「杏林」とした。なお、試験製剤であるオランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」は、ともに標準製剤の A 水準による含量違い製剤である。

表 14 生物学的同等性の解析結果 (オランザピン錠 5 mg 「杏林」)

評価パラメータ	対数値の 平均値の差	対数値の平均値の差の 90%信頼区間* (非対称, 最短)	生物学的 同等性の判定
C <sub>max</sub>	log(0.9985)	log(0.9393) ~ log(1.0614)	同等
AUC <sub>0-72</sub>	log(0.9802)	log(0.9556) ~ log(1.0055)	同等

\* : 生物学的同等性の判定基準 : log(0.80) ~ log(1.25)

表 15 有害事象一覧 (オランザピン錠 5 mg 「杏林」)

有害事象名	投与製剤	因果関係	件数	処置の 有無	程度		転帰	治験の継続
					重症度	重篤度		
好酸球増多	標準製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	その他*	完了
	試験製剤	なし	1	なし	軽度	非重篤	その他*	継続
傾眠	標準製剤	あり	16	なし	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	あり	16	なし	軽度	非重篤	回復	継続
気分不快	試験製剤	あり	3	あり	軽度	非重篤	回復	継続
血圧低下	試験製剤	あり	1	あり	軽度	非重篤	回復	継続
脱力感	標準製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続
	試験製剤	あり	1	なし	軽度	非重篤	回復	継続

\* : 転帰—その他 ; アレルギー症状ないため, 生理的変動と考えられ関連なし。

表 16 試験製剤及び標準製剤

① オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

治験薬名	試験製剤		標準製剤
	オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」	オランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」	オランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」
製造番号	P4405	P4409	P4403
1錠中の 有効成分	1錠中にオランザピン として 2.5 mg 含有する	1錠中にオランザピン として 10 mg 含有する	1錠中にオランザピン として 5 mg 含有する
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社		

② オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン錠 10 mg 「杏林」の生物学的同等性試験

治験薬名	試験製剤		標準製剤
	オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」	オランザピン錠 10 mg 「杏林」	オランザピン錠 5 mg 「杏林」
製造番号	P4505	P4508	P4503
1錠中の 有効成分	1錠中にオランザピン として 2.5 mg 含有する	1錠中にオランザピン として 10 mg 含有する	1錠中にオランザピン として 5 mg 含有する
製造会社	キョーリンリメディオ株式会社		

## 2. 試験方法及び生物学的同等性の評価

オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」ともに, 含量違いガイ

ドラインに従い, 規定された溶出試験条件で平均溶出率及び個々の溶出率を算出し, 判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき, 試験製剤と標準製



表 17 溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果  
(オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」)

回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率			個々の溶出率			総合判定
		判定時点 (分)	同等性の 判定基準	判 定	判定時点 (分)	同等性の 判定基準	判 定	
50	① 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	同等
	② 薄めた McIlvaine の 緩衝液 (pH 5.0)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	
	③ 溶出試験第 2 液 (pH 6.8)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	
	④ 水	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	

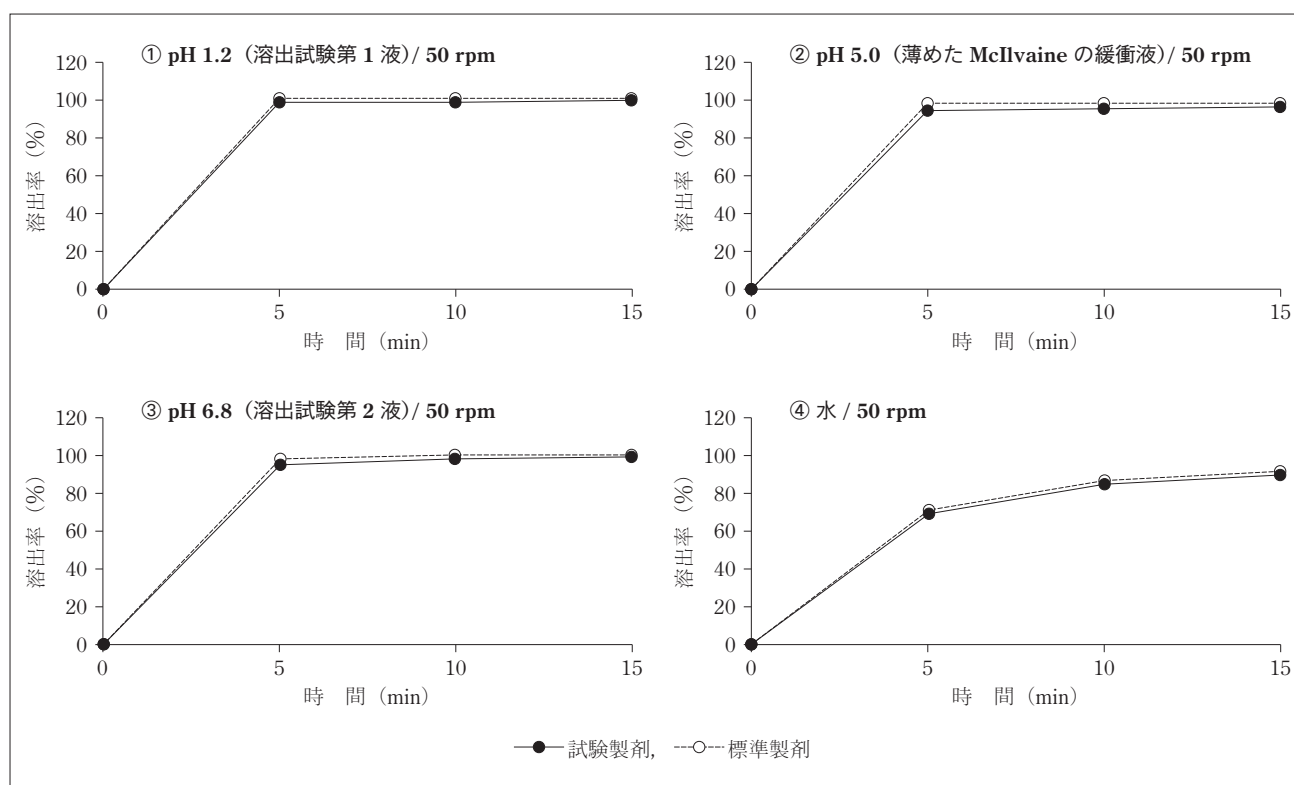


図 9 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率  
(オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」)

剤は生物学的に同等とみなすこととした。

### 3. 結 果

#### 1) オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」

表 17, 図 9 に溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果, 各溶出試験条件下の平均溶出率を示した。オランザピン OD 錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の溶出同等性を判定したところ, 溶出挙動は同等であると判定された。

#### 2) オランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」

表 18, 図 10 に溶出試験条件及び溶出同等性の判

定結果, 各溶出試験条件下の平均溶出率を示した。オランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」の溶出同等性を判定したところ, 溶出挙動は同等であると判定された。

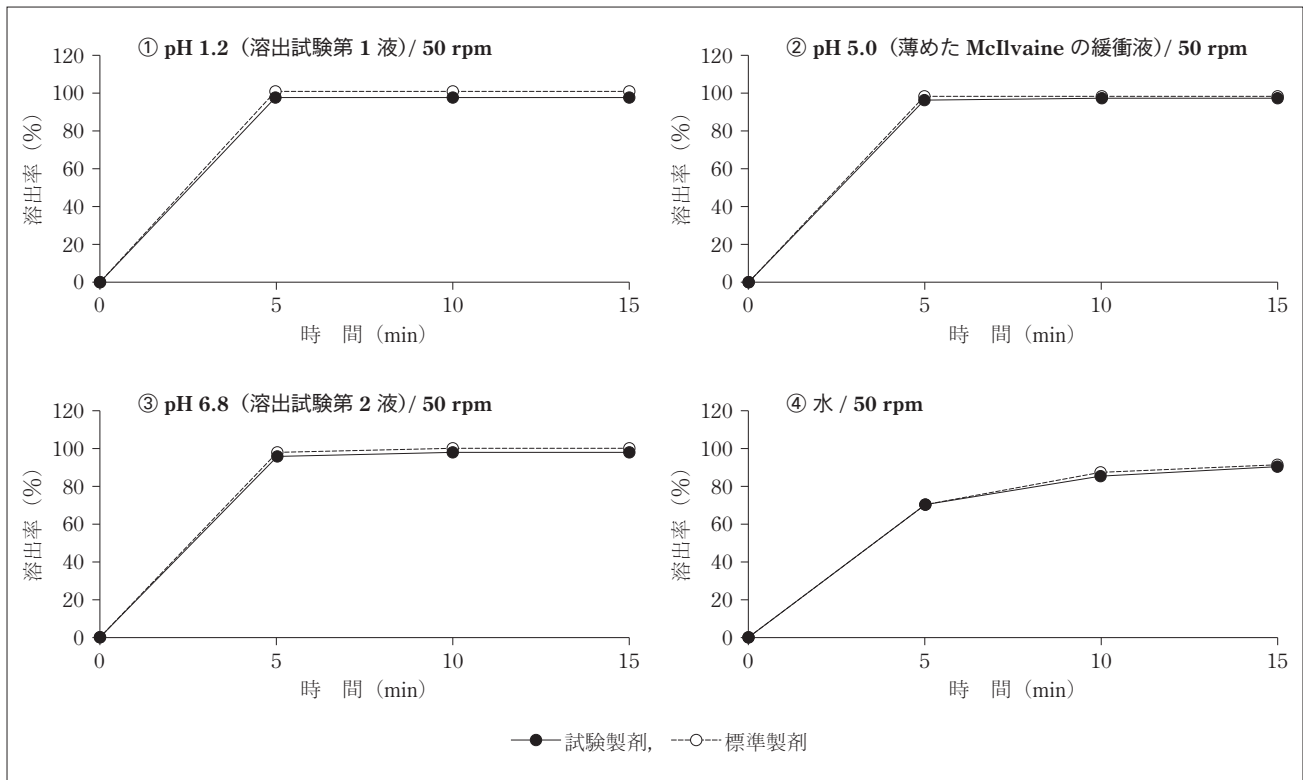
### IV. オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」及び オランザピン錠 10 mg 「杏林」の 生物学的同等性試験

#### 1. 試験製剤及び標準製剤

試験製剤及び標準製剤を表 16 ②に示した。試験

**表 18** 溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果  
(オランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」)

回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率			個々の溶出率			総合判定
		判定時点 (分)	同等性の 判定基準	判 定	判定時点 (分)	同等性の 判定基準	判 定	
50	① 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	同等
	② 薄めた McIlvaine の 緩衝液 (pH 5.0)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	
	③ 溶出試験第 2 液 (pH 6.8)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	
	④ 水	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	



**図 10** 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率  
(オランザピン OD 錠 10 mg 「杏林」とオランザピン OD 錠 5 mg 「杏林」)

製剤は実生産ロットの 1/10 以上のスケールで製造されたオランザピン錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン錠 10 mg 「杏林」を用いた。標準製剤はジプレキサ®錠 5 mg と生物学的同等性が確認されたオランザピン錠 5 mg 「杏林」とした。なお、試験製剤であるオランザピン錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピン錠 10 mg 「杏林」は、ともに標準製剤の B 水準による含量違い製剤である。

**2. 試験方法及び生物学的同等性の評価**

オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」及びオランザピ

ン錠 10 mg 「杏林」ともに、含量違いガイドラインに従い、規定された溶出試験条件で平均溶出率及び個々の溶出率を算出し、判定基準により溶出挙動が同等と判定されるとき、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。

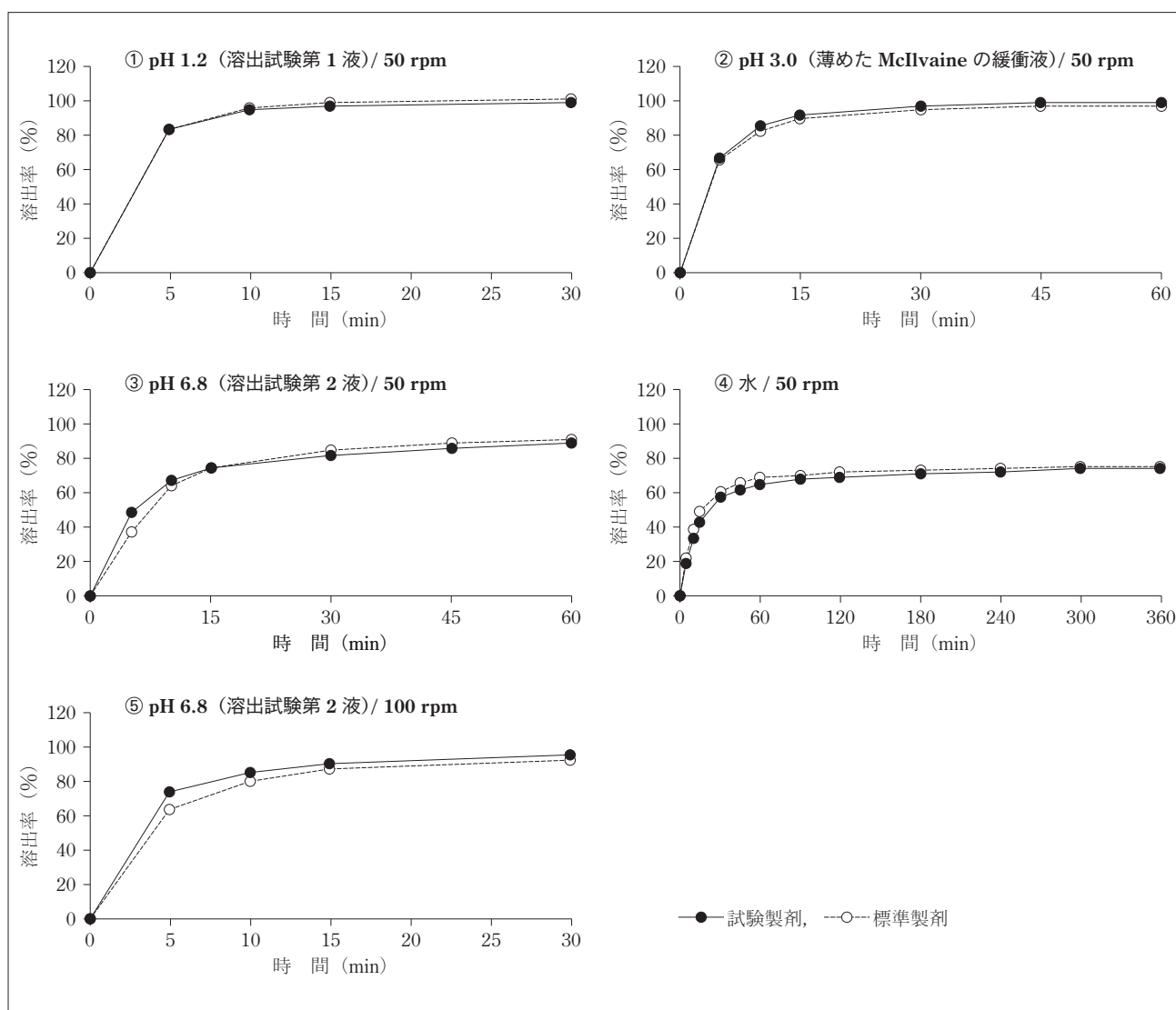
**3. 結 果**

1) オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」

表 19, 図 11 に溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果, 各溶出試験条件下の平均溶出率を示した。オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン錠

**表 19** 溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果  
(オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン錠 5 mg 「杏林」)

回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率			個々の溶出率			総合判定
		判定時点 (分)	同等性の判定基準	判定	判定時点 (分)	同等性の判定基準	判定	
50	① 溶出試験第1液 (pH 1.2)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	同等
	② 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH 3.0)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	
	③ 溶出試験第2液 (pH 6.8)	10	基準 C	適合	30	基準 B	適合	
		30						
④ 水	10	基準 D	適合	360	基準 E	適合		
	360							
100	⑤ 溶出試験第2液 (pH 6.8)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	



**図 11** 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率  
(オランザピン錠 2.5 mg 「杏林」とオランザピン錠 5 mg 「杏林」)

**表 20** 溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果  
(オランザピン錠 10 mg 「杏林」とオランザピン錠 5 mg 「杏林」)

回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率			個々の溶出率			総合判定
		判定時点 (分)	同等性の 判定基準	判 定	判定時点 (分)	同等性の 判定基準	判 定	
50	① 溶出試験第 1 液 (pH 1.2)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	同等
	② 薄めた McIlvaine の 緩衝液 (pH 3.0)	15	基準 A	適合	15	基準 B	適合	
	③ 溶出試験第 2 液 (pH 6.8)	10	基準 C	適合	30	基準 B	適合	
		30						
	④ 水	10	基準 D	適合	360	基準 E	適合	
360								

溶出同等性の判定基準一覧

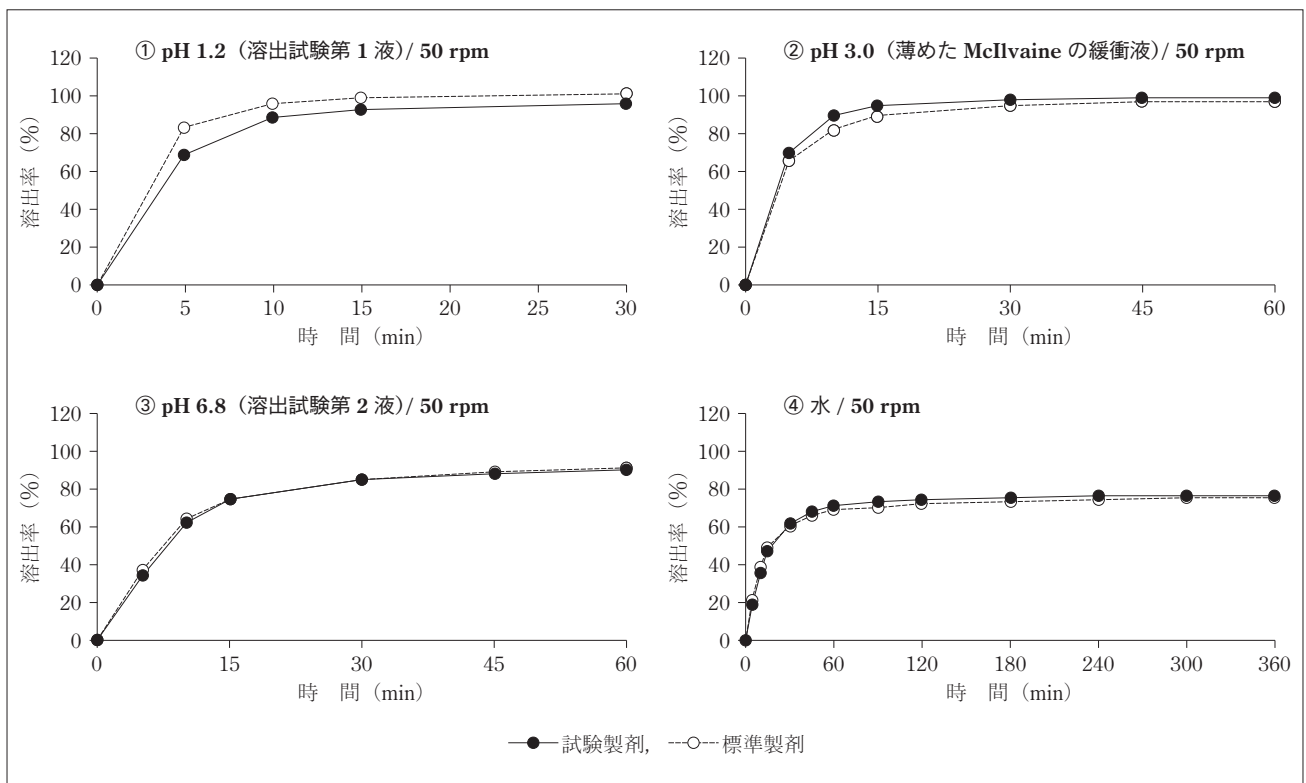
基準 A : 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか, 又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 10\%$  の範囲にある。

基準 B : 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。

基準 C : 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  $t_2$  関数の値が 50 以上である。

基準 D : 試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 8\%$  の範囲にあるか, 又は  $t_2$  関数の値が 55 以上である。

基準 E : 試験製剤の平均溶出率  $\pm 12\%$  の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で,  $\pm 20\%$  の範囲を超えるものがない。



**図 12** 各溶出試験条件下における 12 ベッセルの平均溶出率  
(オランザピン錠 10 mg 「杏林」とオランザピン錠 5 mg 「杏林」)

5 mg「杏林」の溶出同等性を判定したところ、溶出挙動は同等であると判定された。

## 2) オランザピン錠 10 mg「杏林」

表 20, 図 12 に溶出試験条件及び溶出同等性の判定結果, 各溶出試験条件下の平均溶出率を示した。オランザピン錠 10 mg「杏林」とオランザピン錠 5 mg「杏林」の溶出同等性を判定したところ, 溶出挙動は同等であると判定された。

## V. 総 括

オランザピン OD 錠 5 mg「杏林」及びオランザピン錠 5 mg「杏林」について, 後発医薬品ガイドラインに従い, それぞれ, ジプレキサ<sup>®</sup>ザイデイス<sup>®</sup>錠 5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg を標準製剤として, 日本人健康成人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験を実施した結果, 両製剤は生物学的に同等であると判定された。

また, オランザピン OD 錠 2.5 mg「杏林」, オランザピン OD 錠 10 mg「杏林」は, ジプレキサ<sup>®</sup>ザイデイス<sup>®</sup>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「杏林」を標準製剤とし, 含量違いガイドラインに従い溶出試験により評価した結果, 各試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であるとみなされた。同様に, オランザピン錠 2.5 mg「杏林」, オランザピン錠 10 mg「杏林」は, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg と生物学的同等性が確認されたオランザピン錠 5 mg「杏林」を標準製剤として,

含量違いガイドラインに従い溶出試験により評価した結果, 各試験製剤は標準製剤と生物学的に同等であるとみなされた。

したがって, オランザピン OD 錠 2.5 mg「杏林」, オランザピン OD 錠 5 mg「杏林」及びオランザピン OD 錠 10 mg「杏林」は, ジプレキサ<sup>®</sup>ザイデイス<sup>®</sup>錠 2.5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>ザイデイス<sup>®</sup>錠 5 mg 及びジプレキサ<sup>®</sup>ザイデイス<sup>®</sup>錠 10 mg と, また, オランザピン錠 2.5 mg「杏林」, オランザピン錠 5 mg「杏林」及びオランザピン錠 10 mg「杏林」は, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 2.5 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>錠 5 mg 及びジプレキサ<sup>®</sup>錠 10 mg と, 臨床において同等の治療効果が期待できる製剤であると結論された。

## 参 考 文 献

- 1) ジプレキサ<sup>®</sup>錠 2.5 mg・5 mg・10 mg, ジプレキサ<sup>®</sup>細粒 1%, ジプレキサ<sup>®</sup>ザイデイス<sup>®</sup>錠 2.5 mg・5 mg・10 mg 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24年2月29日薬食審査発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」
- 3) 平成24年2月29日薬食審査発0229第10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」
- 4) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(一部改正を含む)
- 5) 平成25年7月11日薬食審査発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