

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

青 木 一 孝¹⁾ 神 谷 有 久 理²⁾ 伊 藤 誠³⁾
中 根 俊 治³⁾ 能 登 ゆ か り³⁾ 村 上 星 衣 子³⁾

Bioequivalence study of
OLANZAPINE OD TABLETS 5mg 「NICHIIKO」 and
OLANZAPINE FINE GRANULES 1% 「NICHIIKO」
on healthy adults

Kazutaka AOKI (Yokohama City University Hospital),
Uguri KAMIYA (Kitashinyokohama internal medicine Clinic) et al.

はじめに

オランザピンは、チエノベンゾジアゼピン骨格を有する抗精神病薬・双極性障害治療薬であり、脳内の多数の神経伝達物質受容体に対する作用を介して

統合失調症の陽性症状、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状等に対する効果や錐体外路症状を軽減することで統合失調症の治療、双極性障害における躁症状およびうつ症状の改善に用いられている。

日医工(株)が開発したオランザピン OD 錠 5 mg「日

表1 治験薬

製 剤	OD 錠		細粒	
	試験製剤	標準製剤	試験製剤	標準製剤
販 売 名	オランザピン OD 錠 5 mg 「日医工」	ジプレキサ [®] ザイデリス [®] 錠 5 mg	オランザピン 細粒 1% 「日医工」	ジプレキサ [®] 細粒 1%
ロット番号	OLA50D-1	1406175A	OLA1FG-14	L030A
製 造	日医工株式会社	日本イーライリリー 株式会社	日医工株式会社	日本イーライリリー 株式会社
成分・含量	1 錠中オランザピンとして 5 mg 含有		1 包 (0.5 g) 中オランザピンとして 5 mg 含有	

1) 公立大学法人 横浜市立大学附属病院 2) 医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニック

3) 日医工株式会社 開発・企画本部

Key words : オランザピン, ザイデリス錠, 口腔内崩壊錠, 細粒, 健康成人男性, 生物学的同等性試験

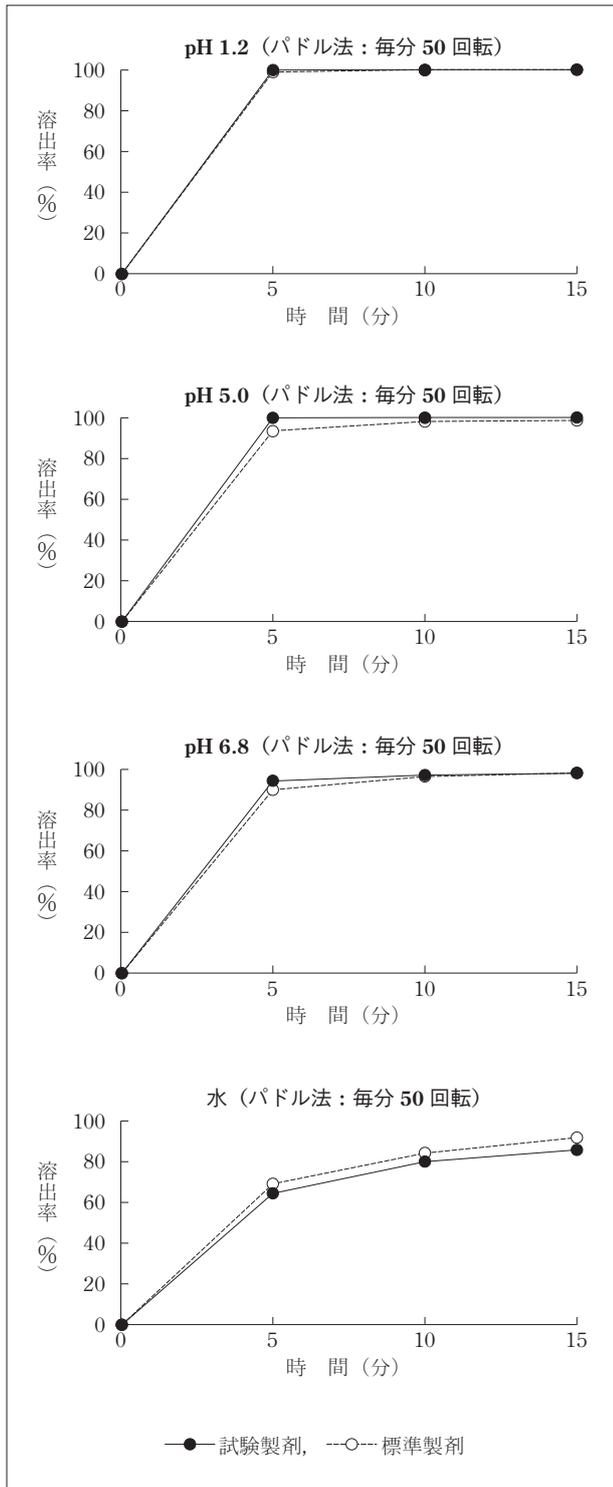


図1 OD錠 溶出試験結果

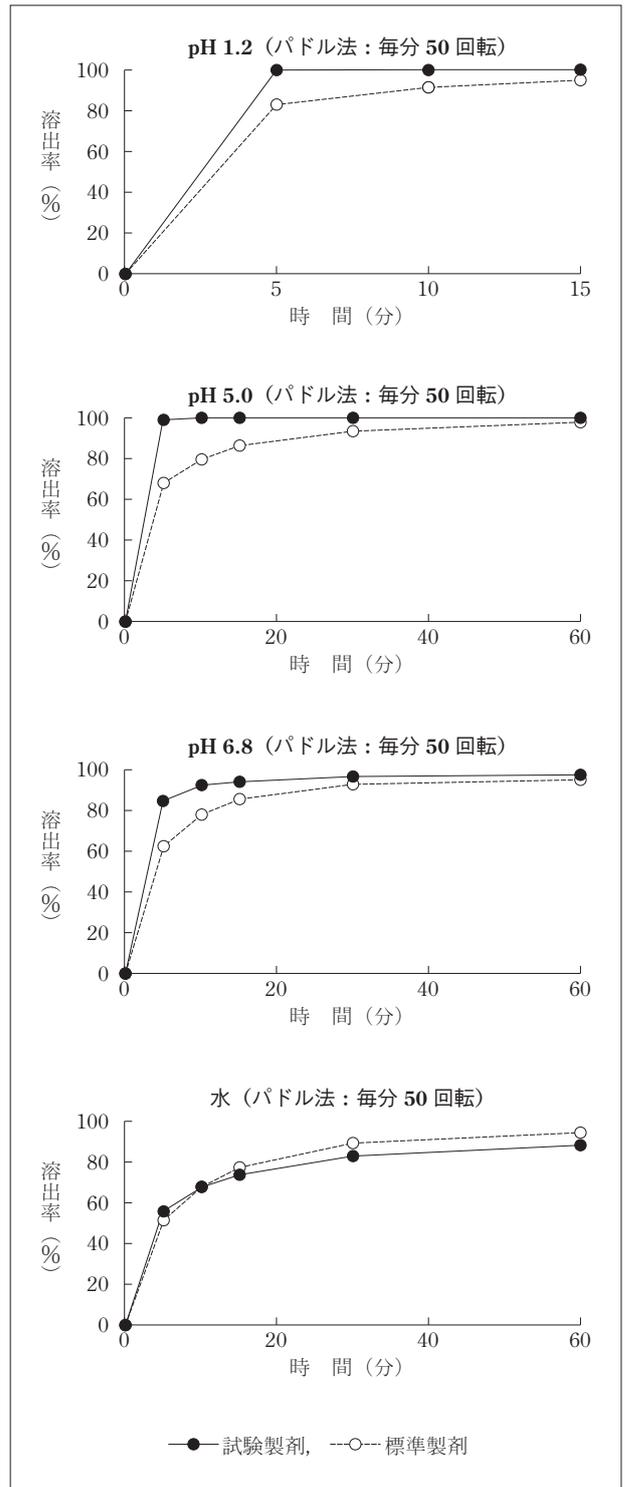


図2 細粒 溶出試験結果

医工」(1錠中オランザピンとして5mg含有)およびオランザピン細粒1%「日医工」(1g中にオランザピンとして10mg含有)(以下、「試験製剤」と略す)は、先発医薬品であるジプレキサ[®]ザイデリス[®]錠5mg(1錠中オランザピンとして5mg含有)およびジプレキサ[®]細粒1%(1g中にオラ

ンザピンとして10mgを含有)(以下、「標準製剤」と略す)と同一有効成分を同量含有する同一剤形の製剤である。

今回、オランザピンOD錠5mg「日医工」とジプレキサ[®]ザイデリス[®]錠5mg(以下、「OD錠」と略す)、およびオランザピン細粒1%「日医工」と

表2 治験デザイン

被験者	第I期	休薬期間	第II期
OL01 ~ 10, OR01 ~ 10 N81-A01 ~ 10	試験製剤投与	10日間以上	標準製剤投与
OL11 ~ 20, OR11 ~ 20 N81-B11 ~ 20	標準製剤投与		試験製剤投与

表3 治験スケジュール

	経過時間 (hr)	薬剤投与	測定用 採血	自覚症状 他覚所見	体温 脈拍 血圧 診察	心電図	臨床検査 (採血・採尿)	食 事	
前日	入 所								
							○ ^{※1}	○	
			○		○	○	○ ^{※2}		
1 日目	0	○		常 時 観 察					
	1		○						
	2		○						
	3		○						
	4		○						○ ^{※3}
	5		○						
	6		○			○	○		
	9		○						
	10								○ ^{※2}
	10.5							○ ^{※1}	
2 日目	24		○		○			○ ^{※3}	
	28							○	
	34								
	34.5							○	
3 日目	48		○		○			○ ^{※3}	
	52							○	
	58							○ ^{※2}	
	58.5							○ ^{※1}	
4 日目	72		○		○			○ ^{※3}	
	76							○	
	82							○ ^{※2}	
	82.5							○ ^{※1}	
5 日目	96		○		○	○	○		
	退 所								

*1 : 細粒のみ実施, *2 : OD錠のみ実施

*3 : 測定用採血や生理学的検査, 臨床検査, 診察終了後に食事を摂る

表4 観察・検査項目

医師の診察	既往歴*, 現病歴*, 聴打診等, 自覚症状, 他覚所見
生理学的検査	体温, 脈拍数, 血圧, 心電図
血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量, 血小板数, 白血球分画
生化学的検査	TP, A/G, ALB, T-Bil, D-Bil, TG, AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, T-Cho, BUN, UA, Crea, CK, Na, K, Cl, Glu
尿検査	尿蛋白定性, 尿糖定性, 尿ウロビリノーゲン定性, 尿ビリルビン定性, 尿pH, 尿ケトン体定性, 尿潜血定性
内分泌学的検査	プロラクチン
その他*	HBs抗原, HCV抗体, 梅毒血清反応, HIV抗原・抗体

*: スクリーニング検査時のみ実施

ジプレキサ[®]細粒1% (以下, 「細粒」と略す) の生物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」¹⁾ (以下, 「同等性試験ガイドライン」と略す) に準じて, 健康な成人男性を対象としたバイオアベイラビリティの比較による生物学的同等性試験を計画した。

本治験は, OD錠は福井総合病院治験審査委員会, 細粒は医療法人社団快晴会 田奈整形外科・外科 治験審査委員会の承認を得て, 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (省令GCP) を遵守して, OD錠は公立大学法人 横浜市立大学附属病院, 細粒は医療法人社団快晴会 北新横浜内科クリニックにて実施した。なお, オランザピンOD錠5mg「日医工」は口腔内崩壊錠のため, 「医薬品承認申請ガイドブック2000」²⁾ に則り, 水なし投与試験と水あり投与試験を実施した。

I. 試験方法

1. 使用薬剤

表1に使用した治験薬を示した。

同等性試験ガイドラインに従い, OD錠および細粒の試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性を検証した結果, すべての試験条件において判定基準に適合した (図1および図2)。また, 試験製剤の安定性を検証するため, 「医薬品の製造 (輸入) 承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて」³⁾ に従い, OD錠については加速試験 (40°C, 相対湿度75%, 6ヵ月), 細粒については長期保存試験 (25°C, 相対湿度60%, 24ヵ月) を実施したところ, OD錠および細粒のいずれも, 規格に適合した。

2. 被験者

本治験の目的と内容および安全性について十分説明し, 被験者が内容をよく理解したことを確認した上で, 本人の自由意思による当該治験参加の同意を事前に文書にて得た後, スクリーニング検査を実施し, 治験責任医師によって治験参加に適格と判断された健康成人男性志願者を被験者とした。

OD錠の水なし投与, 水あり投与および細粒の各治験に参加した被験者数は, いずれも20名 (うち1名中止) であった。また年齢は, 25~40 (平均±標準偏差: 31.1±5.4) 歳, 26~40 (31.7±4.2) 歳および26~34 (29.6±2.5) 歳で, 体重は52.0~74.2 (62.2±6.7) kg, 52.0~79.3 (65.4±8.9) kg および52.3~71.7 (62.2±5.1) kg であった。

3. 治験デザインおよび投与方法

被験者を無作為に2群に割り付け, 10日間以上の休薬期間をおいて試験製剤ならびに標準製剤を投与する, 2剤2期クロスオーバー法により実施した (表2)。OD錠については, 10時間以上絶食後, 試験製剤または標準製剤のいずれか1錠 (オランザピンとして5mg) を, 水なし投与試験においては唾液とともに単回経口投与し, 水あり投与試験においては水150mLとともに単回経口投与した。細粒については, 10時間以上絶食後, 試験製剤または標準製剤のいずれか1包 (0.5g) (オランザピンとして5mg) を, 水150mLとともに単回経口投与した。

4. 治験スケジュール

第I期および第II期ともに, 表3に示す治験スケジュールに従って実施した。

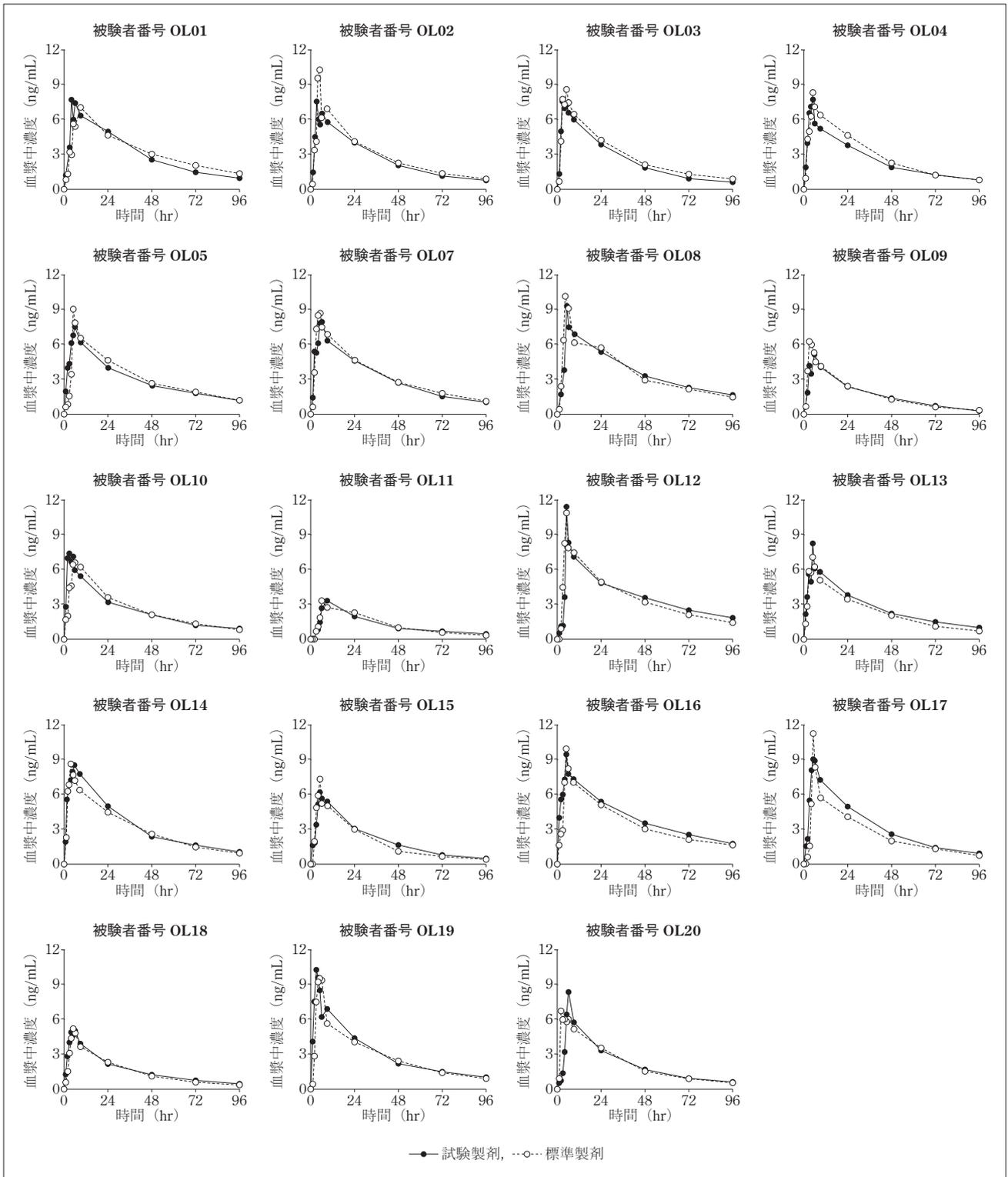


図3 個々の被験者の血漿中オランザピン濃度推移〈OD錠・水なし投与〉

5. 安全性の評価項目

安全性評価のため、表4に示す諸検査を実施した。

1) 治験薬投与前の健康状態

第I期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加

え、スクリーニング検査後の病気の有無、薬剤の使用等を治験責任(分担)医師による問診により確認した。また、第II期治験薬投与前には、診察、臨床検査に加え、休薬期間中の自覚症状の有無、薬剤の使用等を確認した。

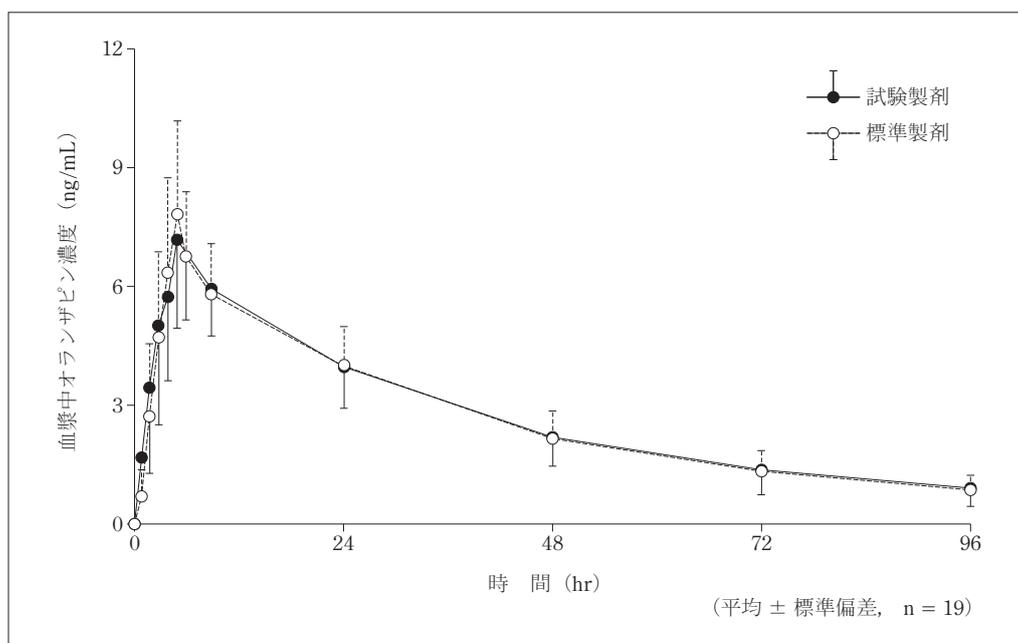


図4 平均血漿中オランザピン濃度推移〈OD錠・水なし投与〉

表5 薬物動態パラメータ〈OD錠・水なし投与〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	7.74 ± 1.89	8.13 ± 2.05
AUC_0-t (ng·hr/mL)	265.73 ± 71.69	262.79 ± 68.71
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	320.23 ± 103.32	313.57 ± 96.76
t_{max} (hr)	5.05 ± 1.47	4.95 ± 1.35
$t_{1/2}$ (hr)	37.1 ± 8.0	36.4 ± 7.0
MRT (hr)	31.9 ± 2.6	31.8 ± 2.5

(平均 ± 標準偏差, n = 19)

2) 自覚症状および他覚所見

治験薬投与後から諸検査終了までの間、治験責任(分担)医師による診察および聴取により確認した。加えて、自覚症状においては、第Ⅱ期諸検査終了1週間までの間、被験者による治験責任(分担)医師への報告により確認した。

3) 生理学的検査

治験薬投与前、治験薬投与6, 24, 48, 72および96時間後に体温、脈拍および血圧の測定を実施し、治験薬投与前、治験薬投与6および96時間後に心電図検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施することとした。

4) 臨床検査

治験薬投与前、治験薬投与96時間後に、血液学的検査、生化学的検査、尿検査および内分泌学的検査を実施した。また、必要に応じて追加検査を実施

することとした。

6. 血漿中濃度の測定

1) 測定対象および測定方法

オランザピンを測定対象とし、分析法バリデーションで保証された定量法(LC/MS/MS法)により実施した。なお、当該定量法の定量下限は0.3 ng/mLであり、定量下限未満をN.D.とした。

2) 採血時間および採血方法

治験薬投与前、治験薬投与1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 24, 48, 72および96時間後(計12時点)とし、前腕静脈より採血した。採取した血液はただちに冷却遠心分離後、血漿をサンプル管に分取し、測定時まで凍結保存した。

7. 解析方法

薬物動態パラメータとして、最高血漿中濃度(C_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_0-t 、

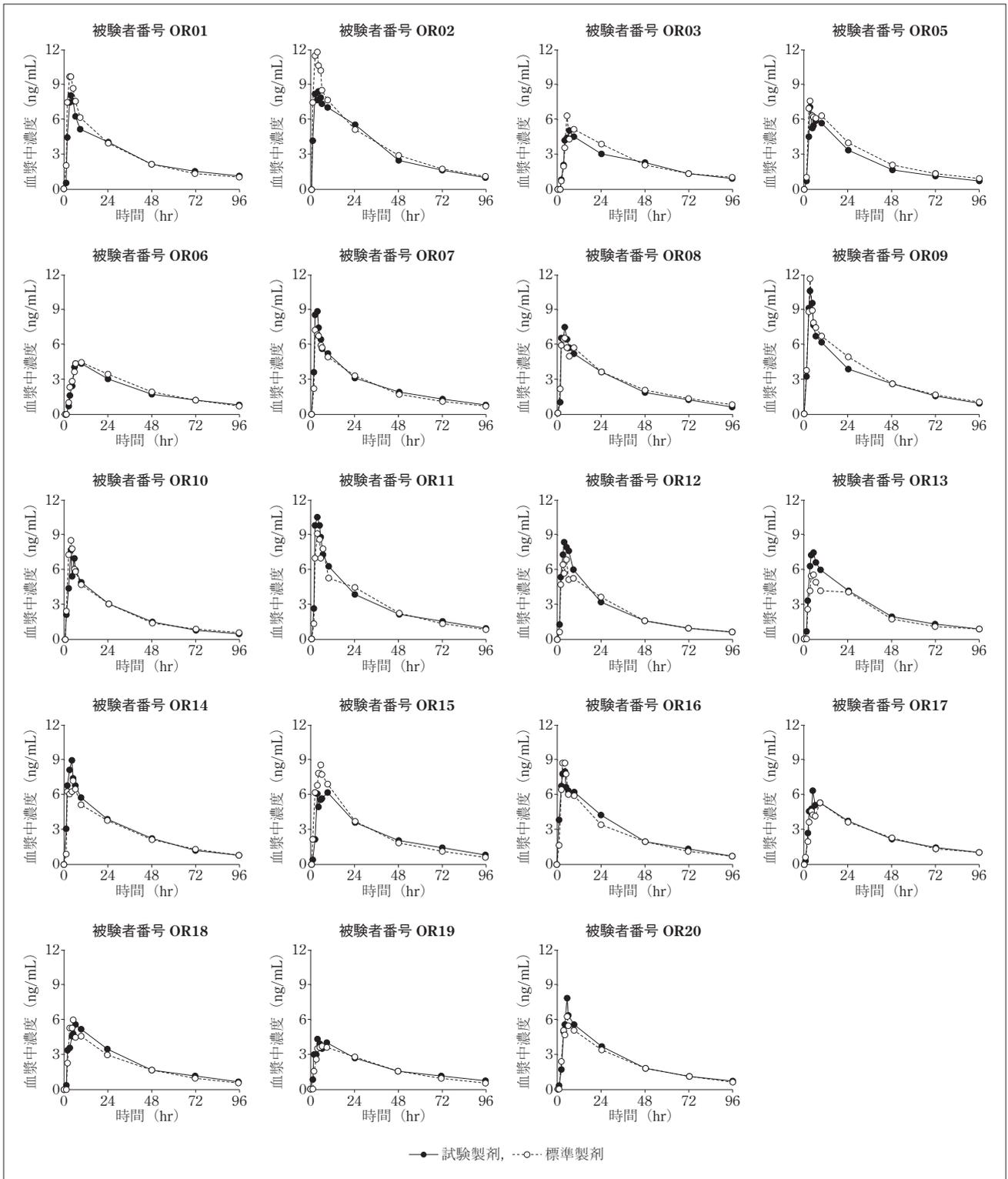


図5 個々の被験者の血漿中オランザピン濃度推移〈OD錠・水あり投与〉

AUC_∞), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 消失半減期 (t_{1/2}) および平均滞留時間 (MRT) を算出した。各パラメータにつき, 基本統計量 (平均値, 標準偏差) を求めた。なお, N.D. は“濃度0”として計算した。また, 薬物動態パラメータの算出およ

び解析には Excel (マイクロソフト(株)) および BESTS (株)CAC エクシケア) を用いた。

8. 生物学的同等性の判定

同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の

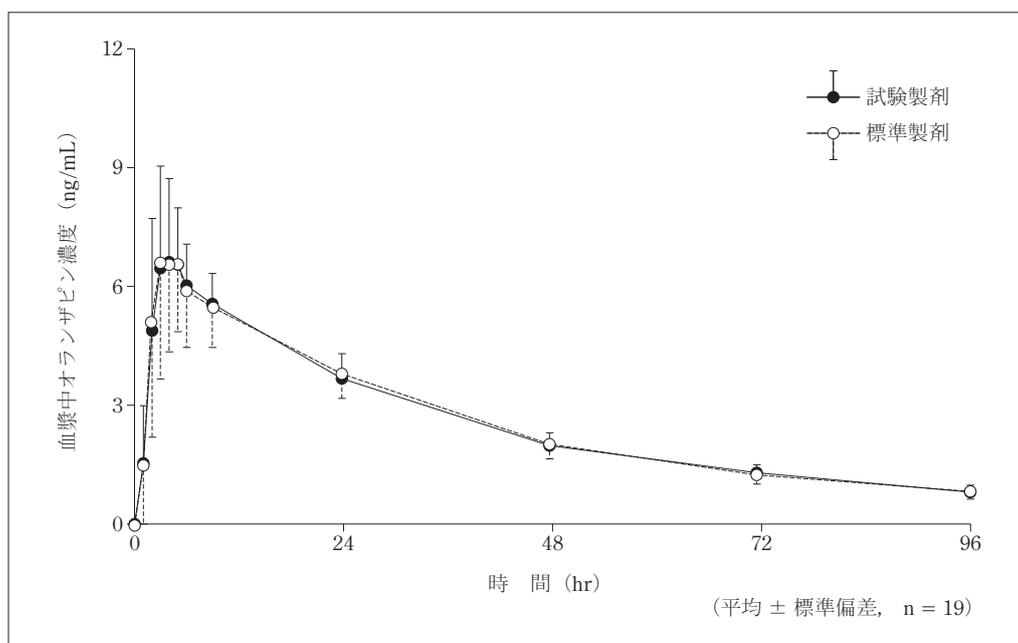


図6 平均血漿中オランザピン濃度推移〈OD錠・水あり投与〉

表6 薬物動態パラメータ〈OD錠・水あり投与〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	7.49 ± 1.80	7.49 ± 2.19
AUC_t (ng·hr/mL)	248.04 ± 37.00	249.27 ± 45.58
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	291.57 ± 43.82	292.53 ± 55.08
t_{max} (hr)	4.63 ± 1.80	4.58 ± 1.89
$t_{1/2}$ (hr)	36.7 ± 6.2	36.1 ± 5.6
MRT (hr)	31.4 ± 2.3	31.3 ± 2.0

(平均 ± 標準偏差, n = 19)

差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定することとした。また、分散分析における薬剤間の検定結果(有意水準 $\alpha = 0.05$)が同等性を支持するものであるかを検討した。

II. 結果および考察

1. 血漿中オランザピン濃度推移

1) OD錠

水なし投与試験においては、治験に組み入れた20例のうち、中止した1例を除く19例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中オランザピン濃度推移を図3に、平均血漿中オランザピン濃度推移を図4に、薬物動態パラメータを表5に示した。

試験製剤の血漿中オランザピン濃度は、投与5.05

±1.47時間後に $C_{max} 7.74 \pm 1.89$ ng/mLに達した。標準製剤においては、投与 4.95 ± 1.35 時間後に $C_{max} 8.13 \pm 2.05$ ng/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が 265.73 ± 71.69 ng·hr/mL、標準製剤が 262.79 ± 68.71 ng·hr/mLとなり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $84.2 \pm 5.6\%$ および $85.0 \pm 4.8\%$ を示した。

水あり投与試験においては、治験に組み入れた20例のうち、中止した1例を除く19例を解析に用いた。個々の被験者の血漿中オランザピン濃度推移を図5に、平均血漿中オランザピン濃度推移を図6に、薬物動態パラメータを表6に示した。

試験製剤の血漿中オランザピン濃度は、投与 4.63 ± 1.80 時間後に $C_{max} 7.49 \pm 1.80$ ng/mLに達した。標準製剤においては、投与 4.58 ± 1.89 時間後に $C_{max} 7.49 \pm 2.19$ ng/mLに達した。また、 AUC_t は試験製剤が 248.04 ± 37.00 ng·hr/mL、標準製剤が

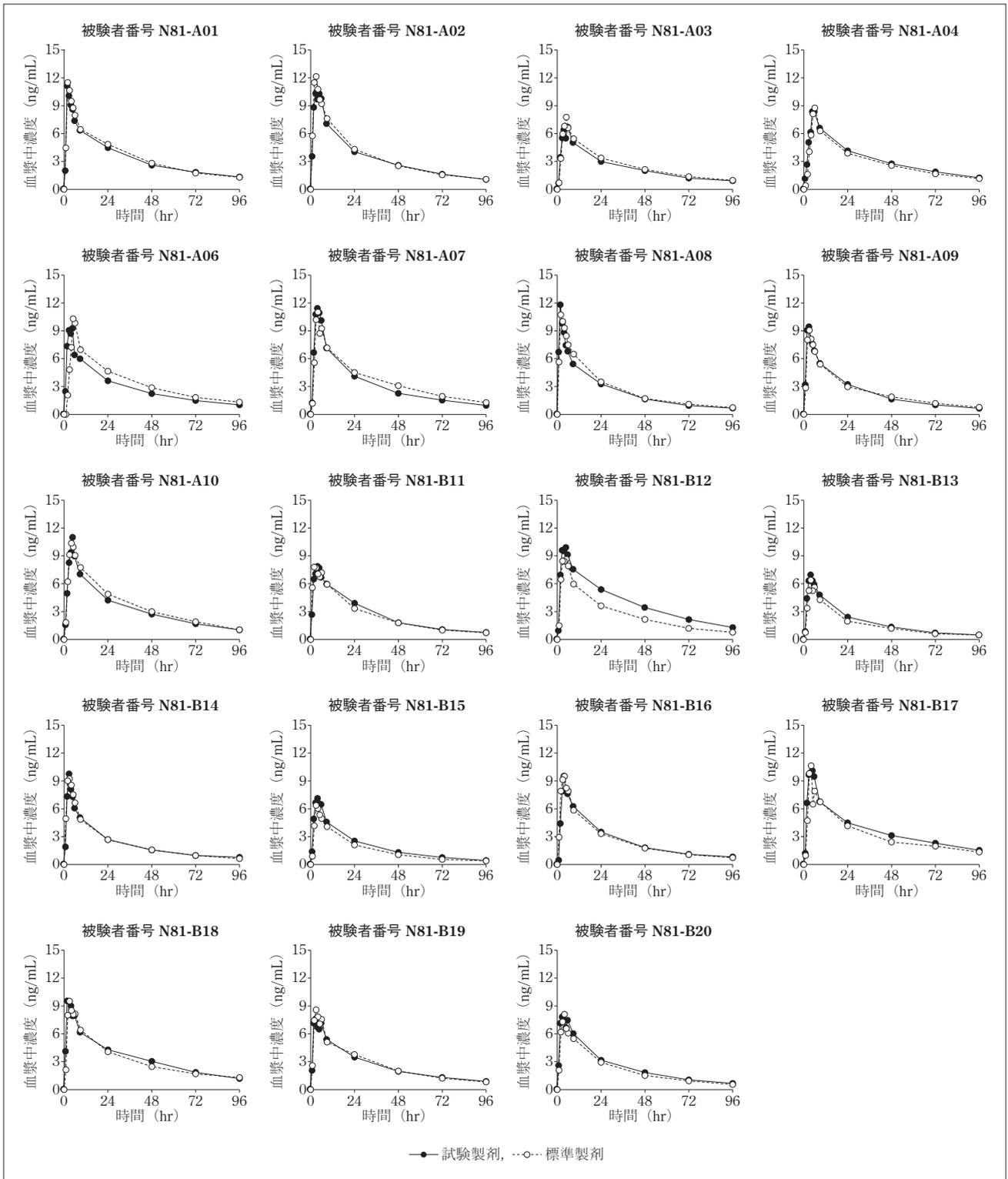


図7 個々の被験者の血漿中オランザピン濃度〈細粒〉

249.27 ± 45.58 ng・hr/mL となり、AUC_t/AUC_∞ はそれぞれ 85.2 ± 4.4% および 85.4 ± 3.6% を示した。

2) 細 粒

治験に組み入れた 20 例のうち、中止した 1 例を除く 19 例を解析に用いた。

個々の被験者の血漿中オランザピン濃度推移を図 7 に、平均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 7 に示した。

試験製剤の血漿中オランザピン濃度は、投与 3.79 ± 1.18 時間後に C_{max} 9.19 ± 1.57 ng/mL に達した。

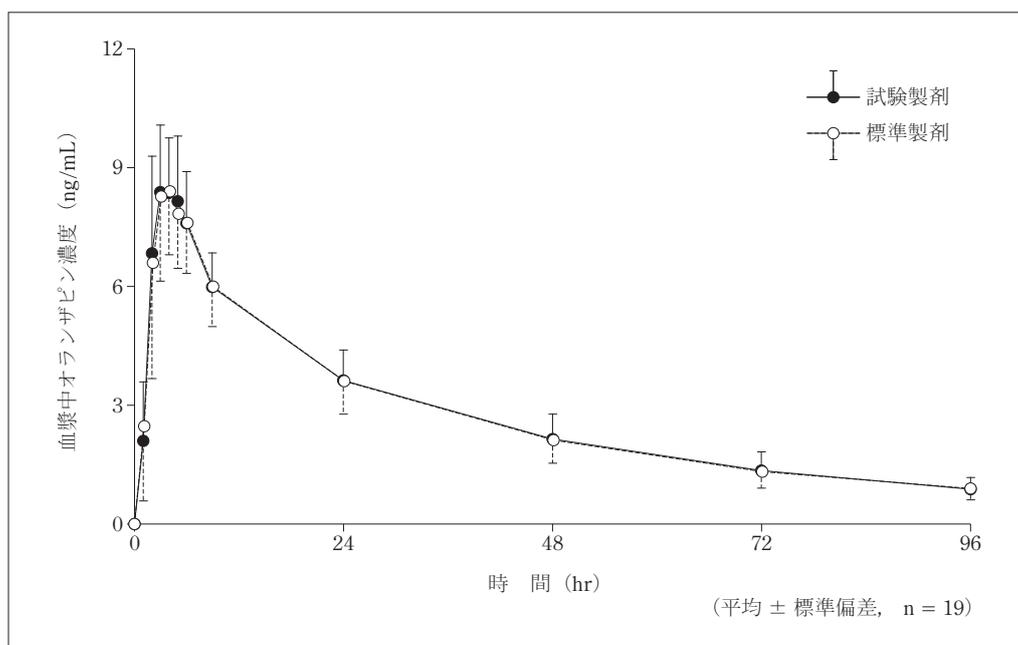


図8 平均血漿中オランザピン濃度推移〈細粒〉

表7 薬物動態パラメータ〈細粒〉

パラメータ	試験製剤	標準製剤
C_{max} (ng/mL)	9.19 ± 1.57	9.28 ± 1.60
AUC_t (ng·hr/mL)	268.10 ± 55.77	268.16 ± 58.36
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	316.45 ± 74.28	318.83 ± 76.84
t_{max} (hr)	3.79 ± 1.18	3.63 ± 1.12
$t_{1/2}$ (hr)	36.9 ± 5.5	37.4 ± 5.2
MRT (hr)	30.2 ± 2.6	30.3 ± 2.5

(平均 ± 標準偏差, n = 19)

標準製剤においては、投与 3.63 ± 1.12 時間後に $C_{max} 9.28 \pm 1.60$ ng/mL に達した。また、 AUC_t は試験製剤が 268.10 ± 55.77 ng·hr/mL、標準製剤が 268.16 ± 58.36 ng·hr/mL となり、 AUC_t/AUC_{∞} はそれぞれ $85.3 \pm 3.9\%$ および $84.7 \pm 3.8\%$ を示した。

2. 生物学的同等性の評価

解析結果を表8に示した。

OD錠水なし投与、水あり投与および細粒において、試験製剤と標準製剤の C_{max} および AUC_t の対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たしていた。また、分散分析の結果、いずれも薬剤間に有意水準 $\alpha = 0.05$ で有意差は認められず、生物学的同等性を支持するものであった。

3. 安全性の評価

1) OD錠

水なし投与試験においては、治験薬が投与された20例全例に42件の有害事象を認め、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は試験製剤において傾眠が20例(20件)であった。標準製剤において傾眠が19例(19件)、不快気分が1例(1件)、頭痛が1例(1件)、血中プロラクチン増加が1例(1件)であった。いずれの事象も軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

水なし投与試験においては、治験薬が投与された20例全例に44件の有害事象を認め、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は試験製剤において傾眠が20例(20件)、消化不良が1例(1件)、倦怠感が2例(2件)であった。標準製剤

表8 対数変換値の平均値の差と平均値の差の90%信頼区間

	評価項目	対数変換値の 平均値の差	対数変換値の 平均値の差の90%信頼区間
OD錠 (水なし投与)	C _{max}	log(0.952)	log(0.902)～log(1.004)
	AUC _t	log(1.007)	log(0.983)～log(1.031)
OD錠 (水あり投与)	C _{max}	log(1.007)	log(0.937)～log(1.083)
	AUC _t	log(0.996)	log(0.974)～log(1.019)
細粒	C _{max}	log(0.990)	log(0.956)～log(1.025)
	AUC _t	log(1.000)	log(0.962)～log(1.039)

において傾眠が18例(18件)、悪心が2例(2件)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が1例(1件)であった。いずれの事象も軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

2) 細粒

治験薬が投与された20例中14例に20件の有害事象を認め、いずれも治験薬との関連が否定できなかった。その内訳は試験製剤において傾眠が12例(12件)、標準製剤において傾眠が8例(8件)であった。いずれの事象も軽度で回復を確認しており、安全性に特に問題はなかった。

結 論

オランザピンOD錠5mg「日医工」とジプレキサ[®]ザイディス[®]錠5mgおよびオランザピン細粒1%「日医工」とジプレキサ[®]細粒1%との生物学的同等性を検証した。その結果、OD錠および細粒のC_{max}およびAUC_tの対数変換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。

したがって、日医工(株)製オランザピンOD錠5mg「日医工」と日本イーライリリー(株)製ジプレキサ[®]ザイディス[®]錠5mgおよび日医工(株)製オランザピン細粒1%「日医工」と日本イーライリリー(株)製ジプレキサ[®]細粒1%は生物学的に同等であると判

断された。また、治験薬に起因すると思われる重篤な副作用は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

なお、オランザピンOD錠5mg「日医工」と同一有効成分を倍量含有する同一剤形の製剤であるオランザピンOD錠10mg「日医工」については、副作用が懸念されたため、安全性上の問題から、ヒトを対象とした生物学的同等性試験は実施せず、低含量製剤であるオランザピンOD錠5mg「日医工」を標準製剤として、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出挙動を比較した。その結果、実施したすべての溶出試験条件において両製剤の溶出挙動が同等であったことより、オランザピンOD錠10mg「日医工」はオランザピンOD錠5mg「日医工」と生物学的に同等であるとみなされた。

文 献

- 1) 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(薬食審第0229号第10号平成24年2月29日)
- 2) 財団法人日本薬剤師研修センター編集:医薬品承認申請ガイドブック2000
- 3) 医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取り扱いについて(薬審第43号平成32年2月15日)