

オランザピン OD 錠の生物学的同等性に関わる資料

ニプロ株式会社

オランザピン OD 錠 5mg「NP」

オランザピン OD 錠 5mg「NP」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

<水なし投与試験>

試験製剤(Lot No. OLZ5-D-R001)とジプレキサザイデイス錠(標準製剤)をそれぞれ 1 錠(オランザピンを 5mg 含有)、2 剤 2 期クロスオーバー法(休薬期間：14 日間)により健康成人男子(10 名/群、計 20 名)に投与前 10 時間以上の絶食後、水なしで単回経口投与した。投与前(0 時間)、投与後 1、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72、96 および 120 時間の計 16 時点で、前腕静脈から 1 回につき 10mL(血漿として 3mL 以上)の血液をヘパリン処理真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のオランザピン(未変化体)濃度を LC/MS/MS 法により測定した(定量限界：0.5ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。また、平均及び被験者別の血漿中オランザピン濃度推移をそれぞれ図 1 及び図 2 に示す。

両剤の Cmax および AUC₀₋₁₂₀ の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ log(0.968) ~ log(1.106) および log(0.965) ~ log(1.081) であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.80) ~ log(1.25) の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=20)

	オランザピン OD 錠 5mg「NP」	ジプレキサザイデイス錠(錠剤、5mg)
Cmax (ng/mL)	13.2±4.2	12.9±4.6
AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	215.0±44.6	211.5±48.6
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	240.9±62.1	242.7±68.1
Tmax (hr)	4.0±0.7	3.9±0.6
MRT ₀₋₁₂₀ (hr)	27.9±5.6	27.7±6.2
kel (hr ⁻¹)	0.027±0.006	0.026±0.009
t _{1/2} (hr)	27.0±8.2	29.5±10.4

Cmax：最高血漿中濃度、AUC：濃度-時間曲線下面積、Tmax：最高血漿中濃度到達時間、MRT：平均滞留時間、kel：消失速度定数、t_{1/2}：消失半減期

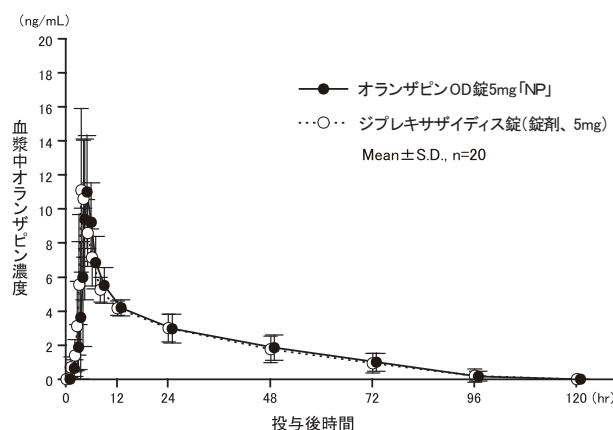


図 1. 平均血漿中オランザピン濃度推移

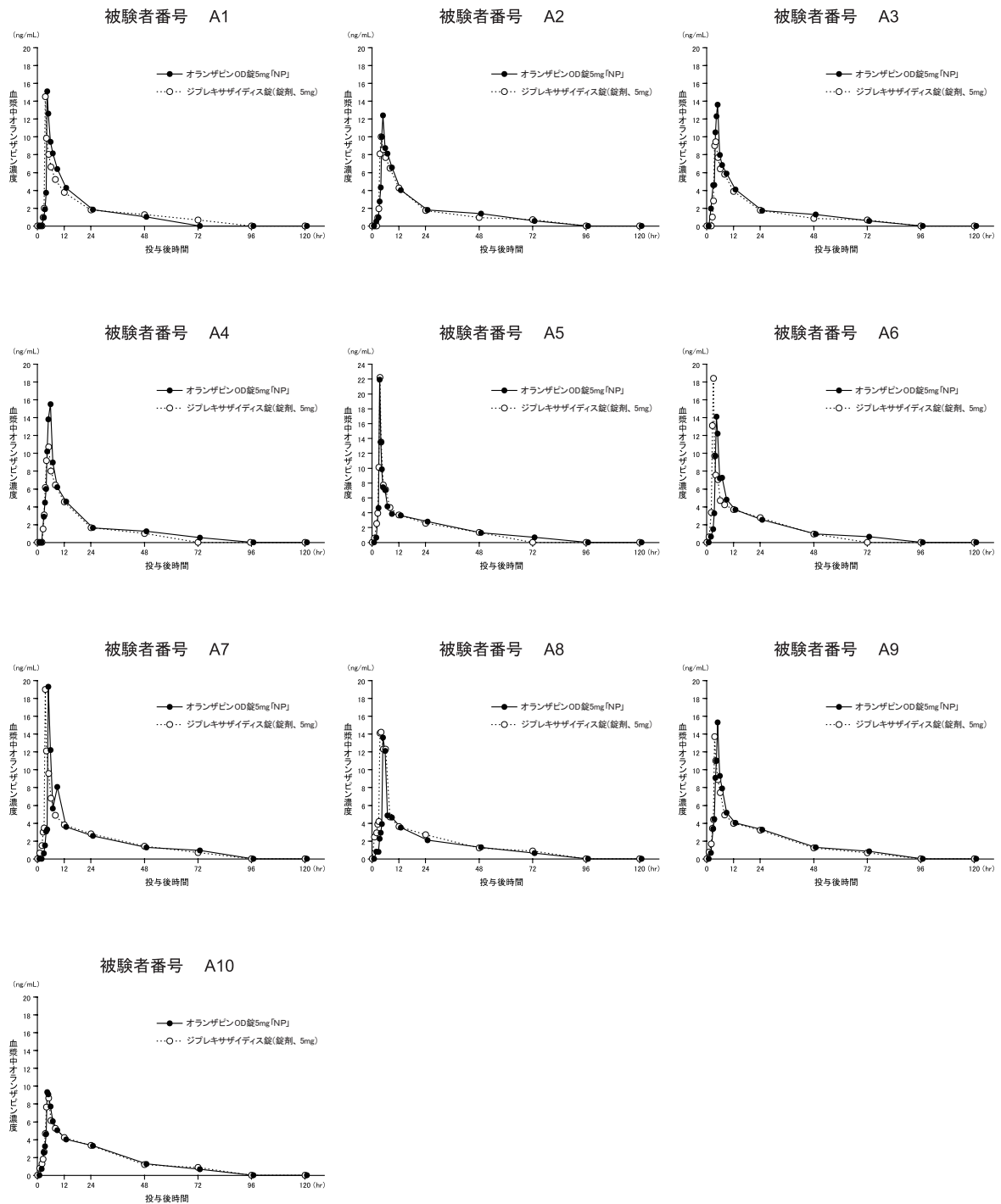


図 2-1. 被験者別血漿中オランザピン濃度推移 —試験製剤先行群(A群)—

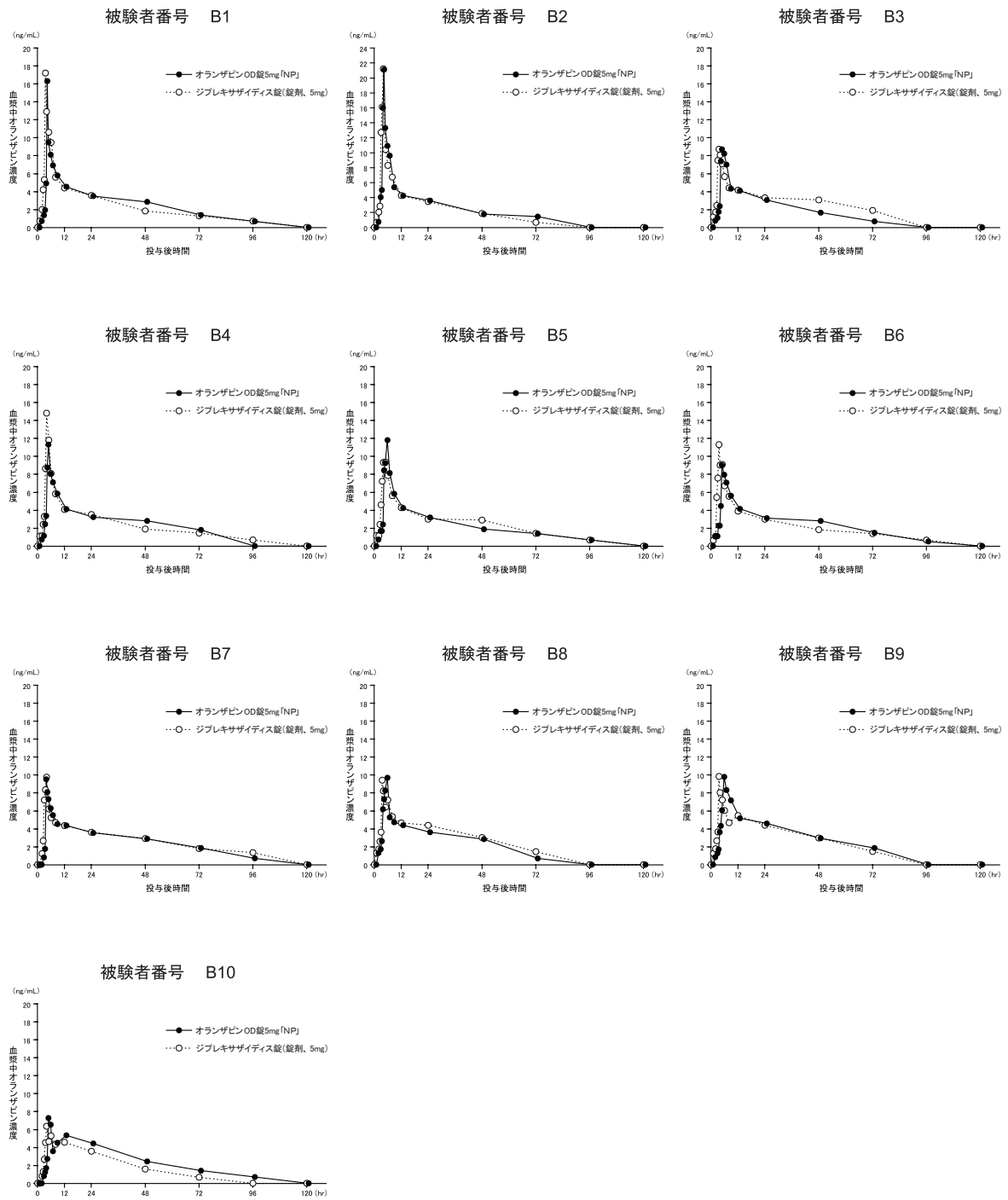


図 2-2. 被験者別血漿中オランザピン濃度推移 —標準製剤先行群(B群)—

<水あり投与試験>

試験製剤(Lot No. OLZ5-D-R001)とジプレキサザイデイス錠(標準製剤)をそれぞれ1錠(オランザピンを5mg含有)、2剤2期クロスオーバー法(休薬期間:14日間)により健康成人男子(10名/群、計20名)に投与前10時間以上の絶食後、水150mLとともに単回経口投与した。投与前(0時間)、投与後1、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72、96および120時間の計16時点で、前腕静脈から1回につき10mL(血漿として3mL以上)の血液をヘパリン処理真空採血管で採取した。

採取した全ての血液を遠心分離し、得られた血漿中のオランザピン(未変化体)濃度をLC/MS/MS法により測定した(定量限界:0.5ng/mL)。得られた濃度値から下表に示す如く薬物動態学的パラメータを算出した。また、平均及び被験者別の血漿中オランザピン濃度推移をそれぞれ図1及び図2に示す。

両剤のCmaxおよびAUC₀₋₁₂₀の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.912)~log(1.175)およびlog(0.969)~log(1.137)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

薬物動態学的パラメータ(平均±標準偏差, n=20)

	オランザピン OD 錠 5mg「NP」	ジプレキサザイデイス錠(錠剤、5mg)
Cmax(ng/mL)	15.7±3.7	15.3±4.8
AUC ₀₋₁₂₀ (ng・hr/mL)	233.8±37.9	222.2±33.1
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	262.5±36.9	242.3±31.6
Tmax(hr)	3.6±0.8	3.4±0.6
MRT ₀₋₁₂₀ (hr)	28.6±3.7	27.3±3.2
kel(hr ⁻¹)	0.024±0.007	0.026±0.006
t _{1/2} (hr)	32.2±11.9	27.9±8.1

Cmax: 最高血漿中濃度、AUC: 濃度-時間曲線下面積、Tmax: 最高血漿中濃度到達時間、MRT: 平均滞留時間、kel: 消失速度定数、t_{1/2}: 消失半減期

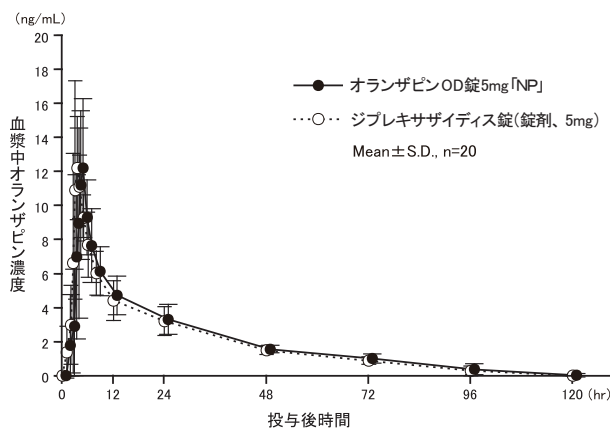


図1. 平均血漿中オランザピン濃度推移

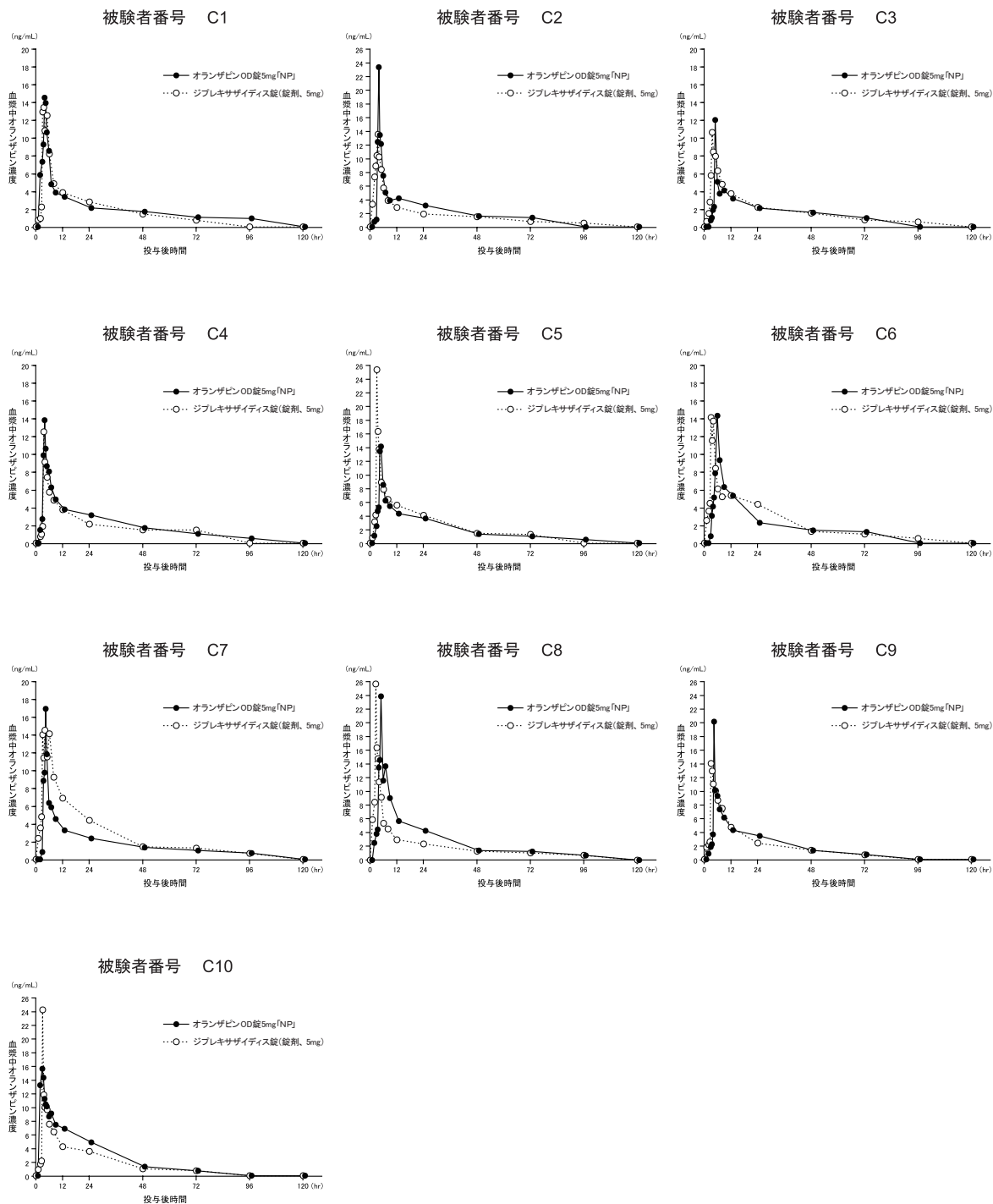


図 2-1. 被験者別血漿中オランザピン濃度推移 —試験製剤先行群(C群)—

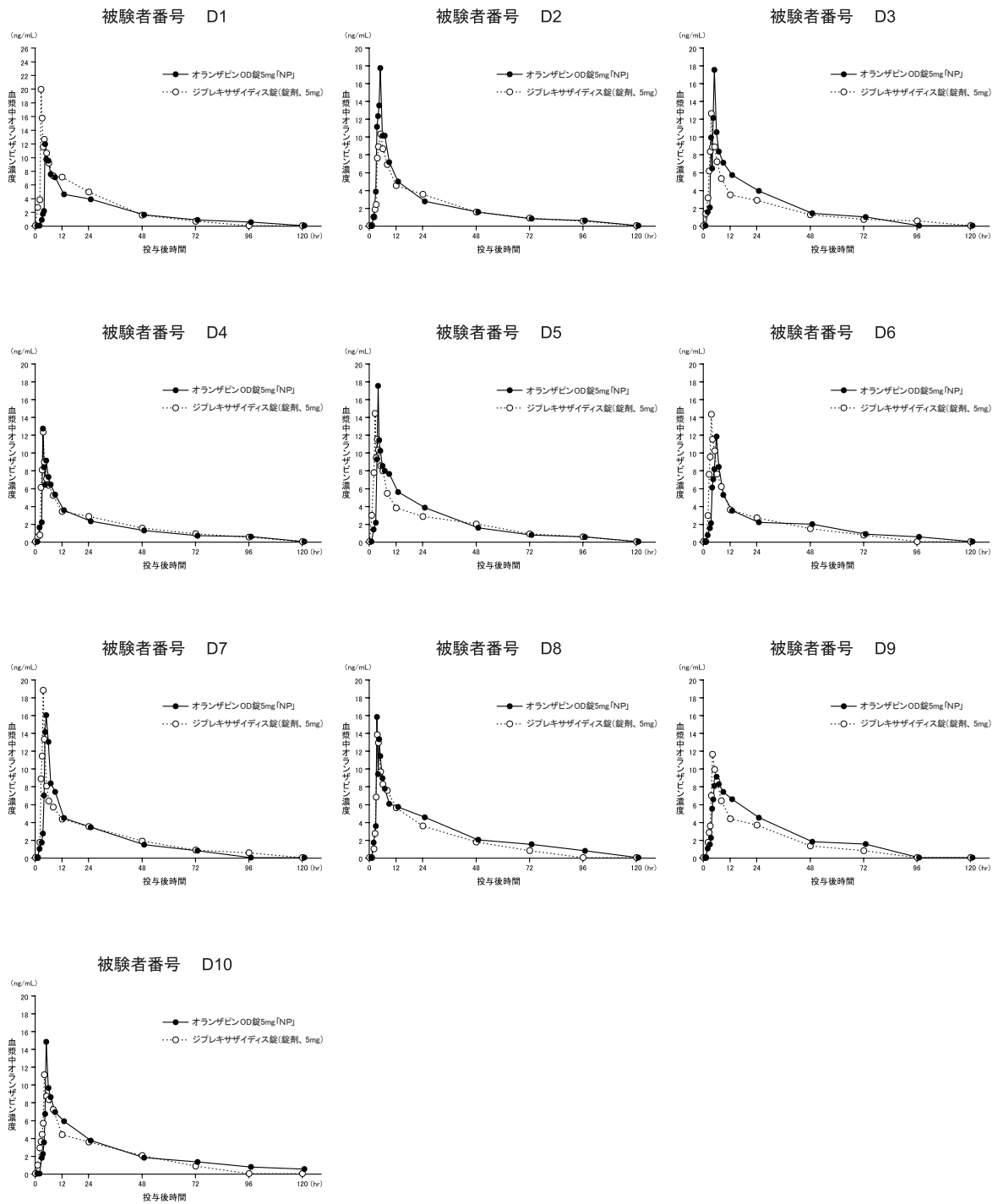


図 2-2. 被験者別血漿中オランザピン濃度推移 —標準製剤先行群(D群)—

オランザピン OD 錠 10mg「NP」

オランザピン OD 錠 10mg「NP」について、その処方を「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」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品(ジプレキサザイデイス錠)との同等性が確認されているオランザピン OD 錠 5mg「NP」の処方と比較したところ、B 水準であった。

よって、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠して、オランザピン OD 錠 5mg「NP」を標準製剤として溶出試験を実施した。

その結果、オランザピン OD 錠 10mg「NP」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため*1)、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

*1) 社内資料：オランザピン OD 錠の溶出挙動に関わる資料