

オランザピン錠の溶出挙動に関わる資料

ニプロ E S ファーマ株式会社

オランザピン錠 2.5mg「NP」

オランザピン錠 2.5mg「NP」は、1 錠中にオランザピン 2.5mg を含有するフィルムコーティング錠である。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との同等性が確認されているオランザピン錠 5mg「NP」の処方と比較したところ、B 水準であった。

オランザピン錠 5mg「NP」を標準製剤として、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い 4 液性で溶出挙動の同等性を評価した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：オランザピン錠 2.5mg「NP」(Lot No.OZ25-S2)

標準製剤：オランザピン錠 5mg「NP」(Lot No.OZ5-I1)

有効成分：オランザピン

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH5.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水	

試験液の温度：37±0.5℃

オランザピンが塩基性薬物であることから、ガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に従い行った。

* パドル法、100 回転で実施すべき試験液性(pH6.8)において、パドル法、50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したので、100 回転の溶出試験は省略した。

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

(1) 平均溶出率

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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±10%の範囲にある。(①②③)

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

略

③標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、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f2関数の値は50以上である。(④)

b. 略

c. 略

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%(徐放性製剤では80%)以上に達するとき、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。(①②③④)

b. 略

c. 略

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率について、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

平均溶出率を用いての判定

試験液	回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
			標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
① pH1.2	50	15	96.92	97.68	0.76	85%以上/ $\pm 10\%$ 以内	適
② pH5.0	50	15	93.83	92.62	-1.21		適
③ pH6.8	50	15	90.72	91.08	0.36		適
④ 水	50	10	28.88	27.51	-1.37	$\pm 10\%$ 以内	適
		45	87.06	86.01	-1.05		適

*1 溶出率の差(%)=試験製剤の平均溶出率(%)－標準製剤の平均溶出率(%)

*2 判定基準：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

個々の溶出率(%)を用いての判定

試験液	pH1.2	pH5.0	pH6.8	水
回転数(rpm)	50	50	50	50
最終比較時点(分)	15	15	15	45
1	97.9	90.2	91.2	85.2
2	97.2	93.0	93.5	85.9
3	98.3	95.1	91.9	86.5
4	97.8	96.3	91.6	83.2
5	98.4	90.8	89.9	85.4
6	99.2	90.9	93.0	85.8
7	96.6	92.1	89.0	87.9
8	90.5	93.8	92.9	87.5
9	99.6	95.9	89.5	87.2
10	97.5	91.7	89.2	86.1
11	99.5	85.7	90.5	86.4
12	99.6	95.9	90.8	85.0
平均	97.68	92.62	91.08	86.01
最大溶出率	99.6	96.3	93.5	87.9
最小溶出率	97.2	85.7	89.0	83.2
±15%を超える個数	0	0	0	0
判定	適	適	適	適

3. 結論

オランザピン錠 2.5mg「NP」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

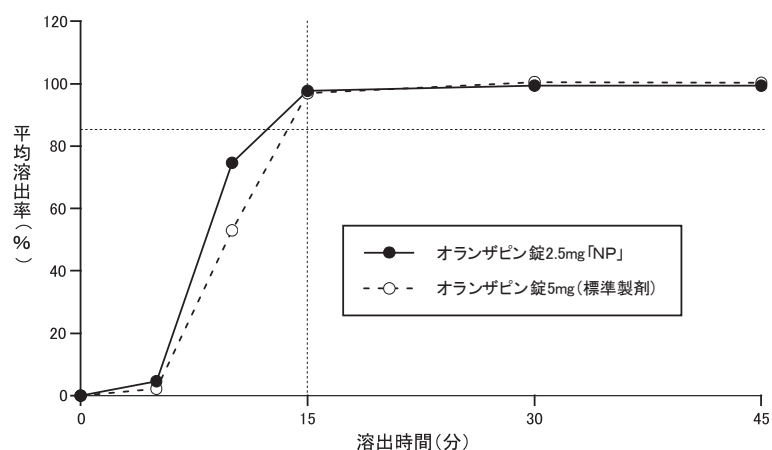
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	4.65±1.91	74.64±9.10	97.68±2.47	99.40±0.72	99.34±0.71
標準製剤	2.20±2.05	52.94±14.89	96.92±4.59	100.57±1.01	100.23±1.04

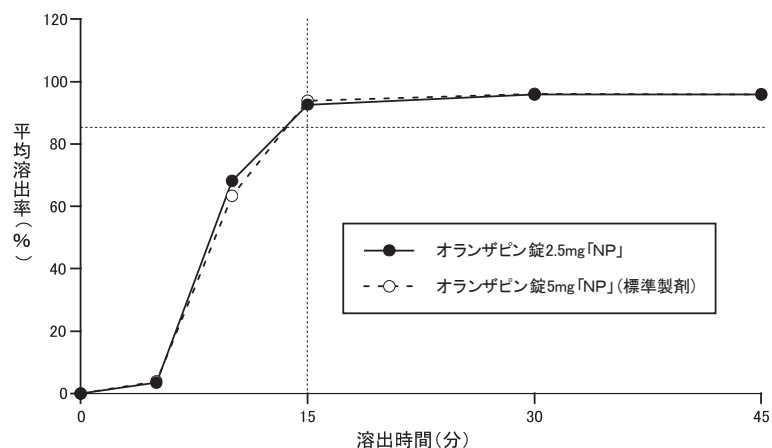
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	3.44±1.87	68.19±8.34	92.62±3.07	95.80±0.82	95.93±0.82
標準製剤	3.93±2.02	63.36±7.22	93.83±2.10	96.07±0.92	95.93±0.74

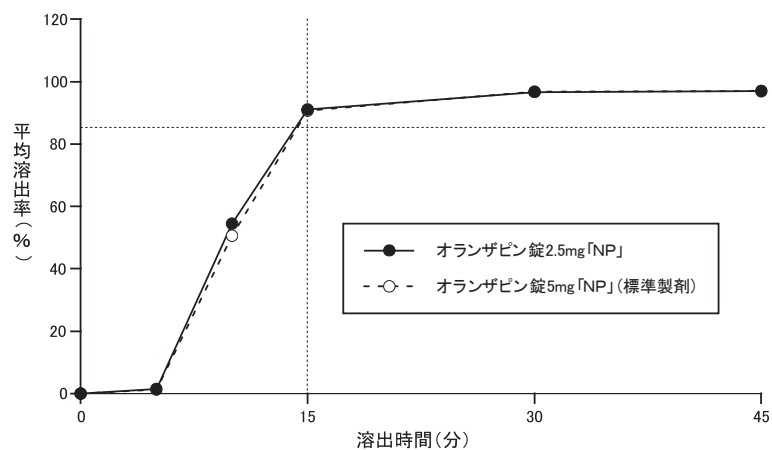
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	1.50±1.36	54.47±3.55	91.08±1.54	96.68±0.84	96.92±1.04
標準製剤	1.33±1.47	50.59±6.55	90.72±2.10	96.76±1.54	97.03±1.44

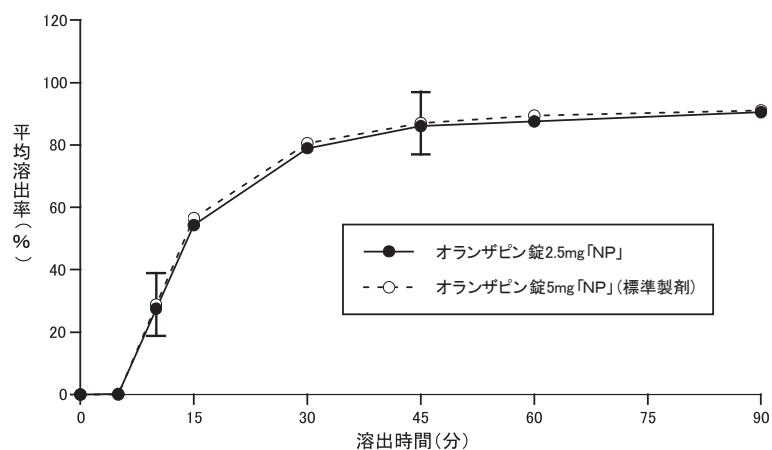
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.20±0.69	27.51±9.43	54.30±7.34	78.96±1.64
標準製剤	0.00±0.00	28.88±5.34	56.58±4.19	80.60±1.61
	45 分	60 分	90 分	
試験製剤	86.01±1.27	87.53±1.42	90.48±1.81	
標準製剤	87.06±1.66	89.43±1.55	91.09±1.74	

(n=12/時点)



オランザピン錠 5mg「NP」

オランザピン錠 5mg「NP」は、1 錠中にオランザピン 5mg を含有するフィルムコーティング錠である。

今回、本製剤と標準製剤(ジプレキサ錠(錠剤、5mg))との溶出挙動の類似性を評価するために、「後発医薬品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)(以下、ガイドライン)に従い、溶出試験を実施した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：オランザピン錠 5mg「NP」(Lot No.OZ5-I1)

標準製剤：ジプレキサ錠(錠剤、5mg)

有効成分：オランザピン

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH3.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水	

試験液の温度：37±0.5℃

オランザピンが塩基性薬物であることから、ガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に従い行った。

* パドル法、100 回転で実施すべき試験液性(pH6.8)において、パドル法、50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したので、100 回転の溶出試験は省略した。

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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±15%の範囲にある。(①②)

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 42 以上である。(③)

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 略

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 46 以上である。(④)

c. 略

2. 結果

その結果、試験製剤の平均溶出率はいずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
①	pH1.2	50	15	90.72	96.92	6.20	85%以上／ ±15%以内	適
②	pH3.0	50	15	89.79	93.58	3.79		適
③	pH6.8	50	10	61.68	50.59	-11.09	±15%以内	適
			30	89.24	96.76	7.52		
④	水	50	10	34.82	28.88	-5.94	±12%以内	適
			360	78.31	91.67	13.36		不適

*1 溶出率の差(%)=試験製剤の平均溶出率(%)－標準製剤の平均溶出率(%)

*2 判定基準：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

f2 関数を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	比較時点 (分)	平均溶出率(%), n=12		f2 関数の値	判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤			
④	水	50	7.5	23.61	14.44	47.7	46 以上	適
			15.0	48.54	56.58			
			22.5	57.19	68.59			
			30.0	65.84	80.60			

3. 結論

オランザピン錠 5mg「NP」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

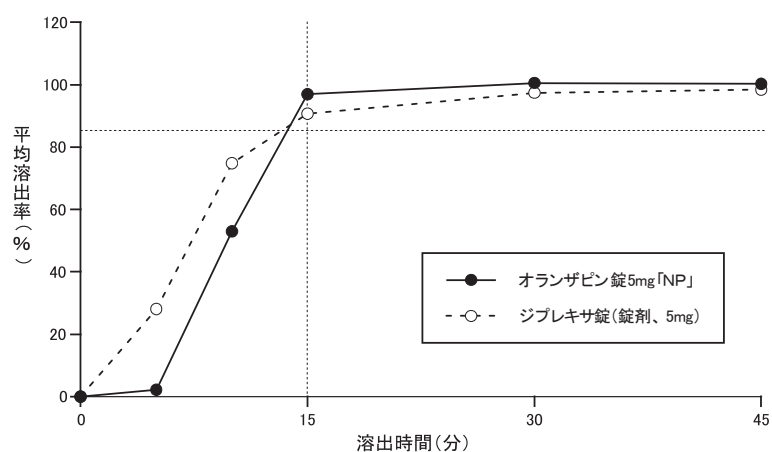
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

①試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5分	10分	15分	30分	45分
試験製剤	2.20±2.05	52.94±14.89	96.92±4.59	100.57±1.01	100.23±1.04
標準製剤	28.11±8.96	74.85±11.07	90.72±7.21	97.42±2.06	98.38±1.62

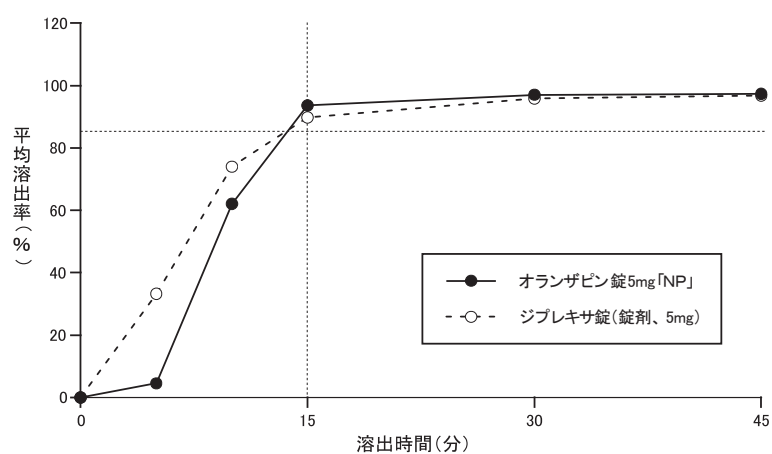
(n=12/時点)



②試験液：pH3.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5分	10分	15分	30分	45分
試験製剤	4.53±2.06	62.11±16.94	93.58±6.75	97.06±1.25	97.33±1.26
標準製剤	33.24±7.28	73.98±7.95	89.79±4.82	95.83±2.08	96.79±1.59

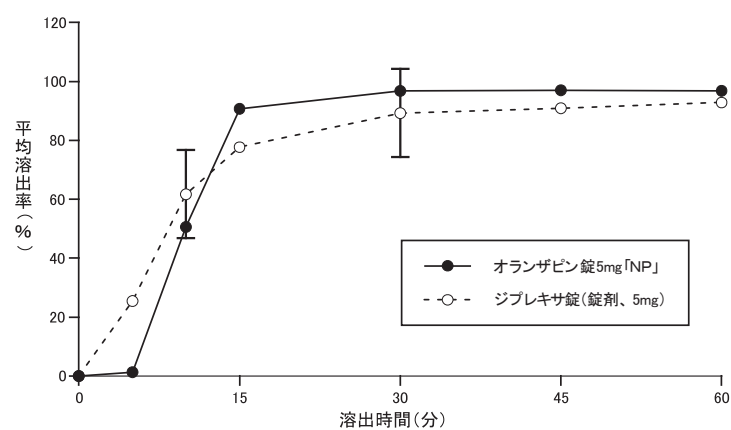
(n=12/時点)



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	1.33±1.47	50.59±6.55	90.72±2.10	96.76±1.54
標準製剤	25.41±6.18	61.68±6.19	77.68±3.46	89.24±2.36
	45 分	60 分		
試験製剤	97.03±1.44	96.84±1.65		
標準製剤	90.92±2.26	92.82±1.93		

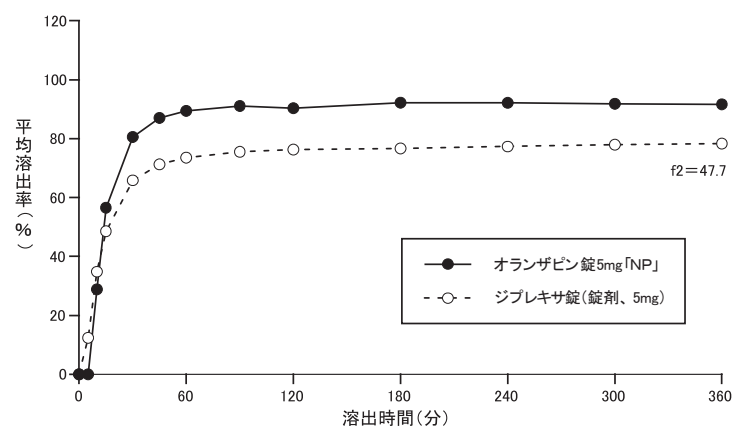
(n=12/時点)



④試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	0.00±0.00	28.88±5.34	56.58±4.19	80.60±1.61
標準製剤	12.40±4.06	34.82±4.97	48.54±4.38	65.84±2.64
	45 分	60 分	90 分	120 分
試験製剤	87.06±1.66	89.43±1.55	91.09±1.74	90.33±0.95
標準製剤	71.23±2.60	73.58±2.79	75.48±2.84	76.27±3.15
	180 分	240 分	300 分	360 分
試験製剤	92.22±1.24	92.13±1.22	91.86±1.30	91.67±1.41
標準製剤	76.67±3.22	77.31±3.38	77.93±3.11	78.31±3.05

(n=12/時点)



オランザピン錠 10mg「NP」

オランザピン錠 10mg「NP」は、1 錠中にオランザピン 10mg を含有するフィルムコーティング錠である。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との同等性が確認されているオランザピン錠 5mg「NP」の処方と比較したところ、B 水準であった。

オランザピン錠 5mg「NP」を標準製剤として、「第 3 章. 2. 要求される試験 B 水準」に従い 4 液性で溶出挙動の同等性を評価した。

1. 試験方法

(1) 検体

試験製剤：オランザピン錠 10mg「NP」(Lot No.OZ10-I1)

標準製剤：オランザピン錠 5mg「NP」(Lot No.OZ5-I1)

有効成分：オランザピン

(2) 試験条件

試験法	回転数	試験液		試験液量
パドル法	50rpm	①	pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL
		②	pH5.0：薄めた McIlvaine の緩衝液	
		③	pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液	
		④	水	

試験液の温度：37±0.5℃

オランザピンが塩基性薬物であることから、ガイドラインの第 3 章 A. V. 3. 2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」に従った。

* パドル法、100 回転で実施すべき試験液性(pH6.8)において、パドル法、50 回転の溶出試験で 30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したので、100 回転の溶出試験は省略した。

(3) 溶出挙動の同等性の判定基準

ガイドラインの判定基準に従った(該当する基準をガイドラインより抜粋)。

(1) 平均溶出率

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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±10%の範囲にある。(①②③)

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

略

③ 標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる
とき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、
試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又
は f2 関数の値は 50 以上である。(④)

b. 略

c. 略

(2) 個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下のいずれかの基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が 85% (徐放性製剤では 80%) 以上に達するとき、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。(①②③④)
- b. 略
- c. 略

2. 結果

次表に示す如く、試験製剤の平均溶出率及び個々の溶出率について、いずれの条件においてもガイドラインの基準に適合した。

平均溶出率を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	判定時点 (分)	平均溶出率(%), n=12			判定基準*2	判定
				標準製剤	試験製剤	溶出率の差(%)*1		
①	pH1.2	50	15	96.92	96.63	-0.29	85%以上/ $\pm 10\%$ 以内	適
②	pH5.0	50	15	93.83	96.86	3.03		適
③	pH6.8	50	15	90.72	94.46	3.74		適
④	水	50	10	28.88	41.18	16.04	$\pm 10\%$ 以内	不適
			45	87.06	87.23	0.17		適

*1 溶出率の差(%)=試験製剤の平均溶出率(%)－標準製剤の平均溶出率(%)

*2 判定基準：平均溶出率あるいは平均溶出率の差

f2 関数を用いての判定

試験液		回転数 (rpm)	比較時点 (分)	平均溶出率(%), n=12		f2 関数の値	判定基準	判定
				標準製剤	試験製剤			
④	水	50	11.3	36.08	46.07	64.4	50 以上	適
			22.5	68.59	70.12			
			33.8	82.24	82.00			
			45.0	87.06	87.23			

個々の溶出率(%)を用いての判定

試験液	pH1.2	pH5.0	pH6.8	水
回転数 (rpm)	50	50	50	50
最終比較時点 (分)	15	15	15	45
1	98.9	98.6	95.7	86.4
2	98.6	98.4	96.1	86.6
3	97.7	98.5	94.9	86.5
4	98.2	95.6	93.6	86.4
5	97.3	99.7	94.7	87.7
6	97.9	96.6	94.0	89.1
7	98.8	99.3	94.4	85.8
8	97.9	97.5	93.7	87.2
9	98.4	90.6	92.7	87.7
10	86.4	90.8	93.7	88.0
11	99.1	97.0	94.7	86.5
12	90.4	99.7	95.3	88.8
平均	96.63	96.86	94.46	87.23
最大溶出率	99.1	99.7	96.1	89.1
最小溶出率	86.4	90.6	92.7	85.8
±15%を超える個数	0	0	0	0
判定	適	適	適	適

3. 結論

オランザピン錠 10mg「NP」及び標準製剤について、ガイドラインで定められている試験条件で溶出性を比較検討した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

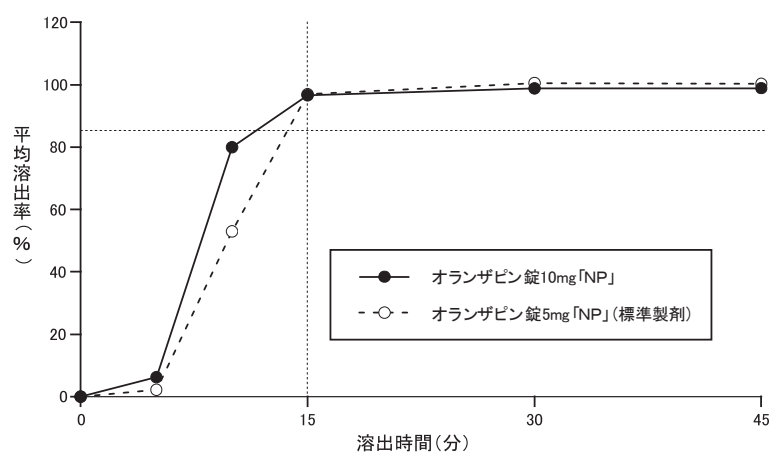
付表

各測定時点における試験製剤と標準製剤の平均溶出率について、表(平均値±標準偏差)及びグラフ(平均値)に示した。

① 試験液：pH1.2 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	6.22±4.45	79.93±13.18	96.63±3.97	98.82±0.80	98.90±0.59
標準製剤	2.20±2.05	52.94±14.89	96.92±4.59	100.57±1.01	100.23±1.04

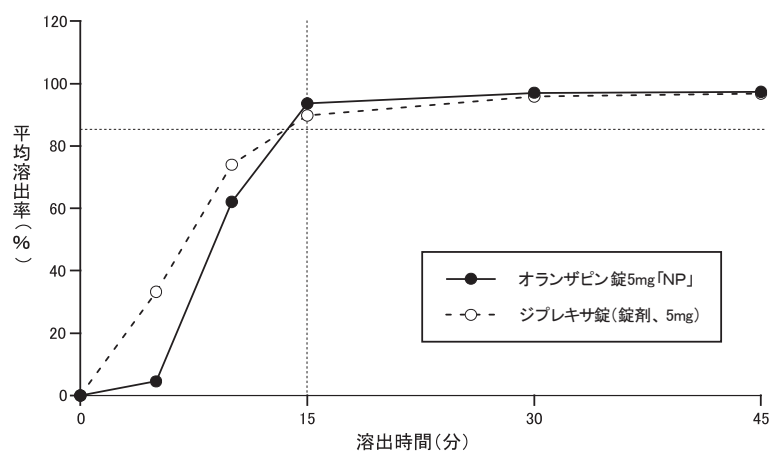
(n=12/時点)



② 試験液：pH5.0 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	13.88±9.81	87.33±11.55	96.86±3.14	99.19±0.83	99.44±0.73
標準製剤	3.93±2.02	63.36±7.22	93.83±2.10	96.07±0.92	95.93±0.74

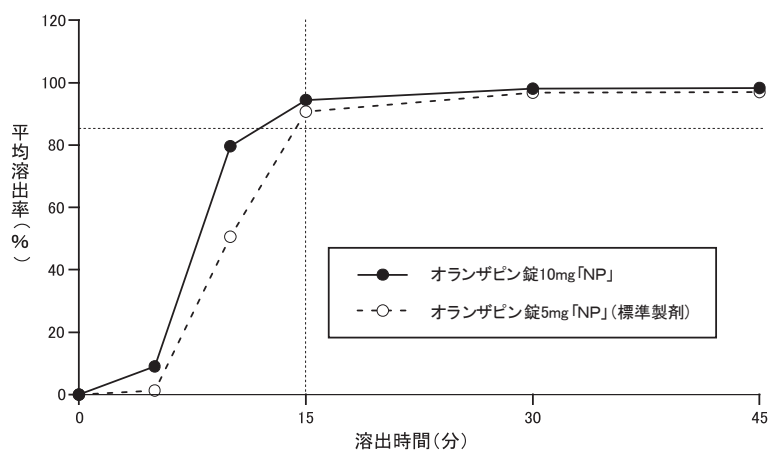
(n=12/時点)



③ 試験液：pH6.8 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)				
	5 分	10 分	15 分	30 分	45 分
試験製剤	9.01±3.66	79.63±2.78	94.46±0.97	98.05±0.65	98.32±0.79
標準製剤	1.33±1.47	50.59±6.55	90.72±2.10	96.76±1.54	97.03±1.44

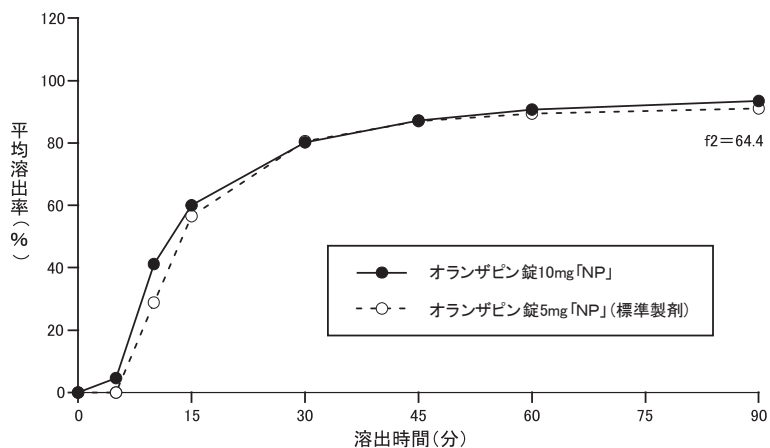
(n=12/時点)



④ 試験液：水 回転数：50rpm

	平均溶出率(%)			
	5 分	10 分	15 分	30 分
試験製剤	4.65±0.88	41.18±1.46	60.00±1.24	80.23±1.03
標準製剤	0.00±0.00	28.88±5.34	56.58±4.19	80.60±1.61
	45 分	60 分	90 分	
試験製剤	87.23±1.04	90.73±0.88	93.43±1.39	
標準製剤	87.06±1.66	89.43±1.55	91.09±1.74	

(n=12/時点)



(2023 年 10 月改訂)