

エスゾピクロン錠 1mg「DSEP」の 溶出性に関する資料

第一三共エスファ株式会社

【概要】

エスゾピクロン錠 1mg 「DSEP」 (エスゾピクロン製剤) について「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」^{※1)}に従って試験を行った結果、エスゾピクロン錠 1mg 「DSEP」は規定された溶出試験条件^{※2)}において判定基準に適合し、エスゾピクロン錠 1mg 「DSEP」と標準製剤 (エスゾピクロン錠 3mg 「DSEP」) の溶出挙動は同等と判定され、生物学的にも同等であるとみなされた。なお、標準製剤は同時申請製剤であり、ヒトにおける生物学的同等性試験において、先発医薬品と生物学的に同等であると判断された製剤である。

※1) : 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 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)

※2) : pH1.2 (日本薬局方溶出試験第 1 液) /100rpm (回転バスケット法)
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液) /100rpm (回転バスケット法)
pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液) /100rpm (回転バスケット法)
及び水/100rpm (回転バスケット法)
pH6.8 (日本薬局方溶出試験第 2 液) /100rpm (パドル法)

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

「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 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、製剤の処方変更水準が A 水準の場合に要求される試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」及び「溶出試験法回転バスケット法」による。

標準製剤：エスゾピクロン錠 3mg 「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液
pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液
水 日本薬局方精製水

回転数：100rpm

試験時間：2 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で終了とすることができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、100rpm】 (回転バスケット法)、【pH5.0、100rpm】 (回転バスケット法)：

平均溶出率：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。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【pH6.8、100rpm】 (回転バスケット法)：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間内において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し、85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

【水、100rpm】（回転バスケット法）：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間内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±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 50%以上に達し、85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがない。

【pH6.8、100rpm】（パドル法）：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が平均 60%及び 85%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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

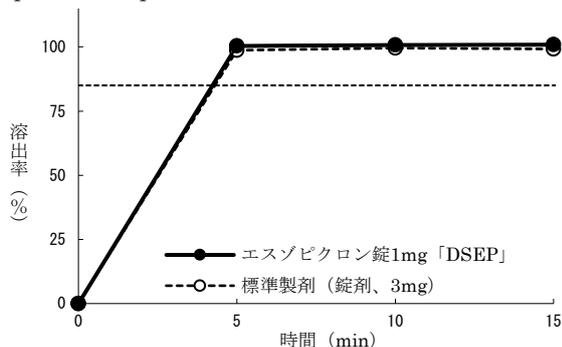
試験結果：エソゾピクロン錠 1mg「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、エソゾピクロン錠 3mg「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動における同等性（エソゾピクロン錠 1mg「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

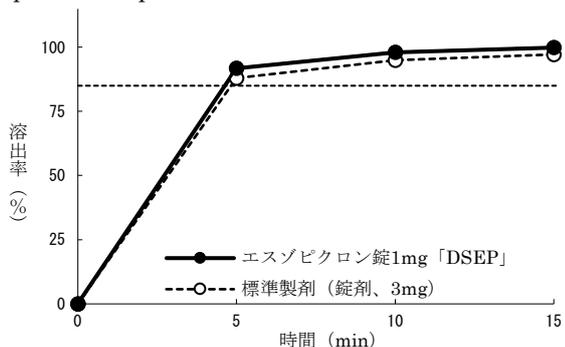
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (エソゾピクロン錠 1mg「DSEP」の溶出条件)
		エソゾピクロン錠 1mg「DSEP」	標準製剤 (錠剤、3mg)	差 (絶対値)		
100rpm 回転バスケット法	pH1.2	15	100.9	99.2	1.7	適 ≥85%又は±10%
	pH5.0	15	99.9	97.2	2.7	
	pH6.8	5	42.6	37.9	4.7	適 ±10%又は f2 関数 ≥ 50
		60	90.2	83.0	7.2	
	水	10	50.5	43.2	7.3	適 ±8%又は f2 関数 ≥ 55
360		83.7	75.9	7.8		
100rpm パドル法	pH6.8	10	71.2	69.5	1.7	適 ±10%又は f2 関数 ≥ 50
		30	85.6	86.2	0.6	

(溶出曲線)

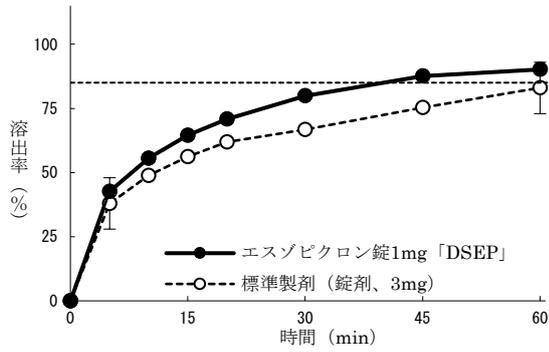
pH1.2/100rpm (回転バスケット法)



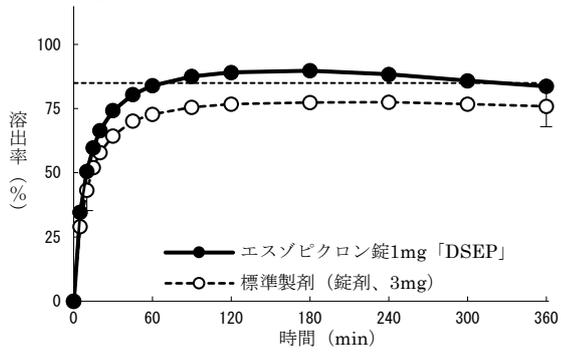
pH5.0/100rpm (回転バスケット法)



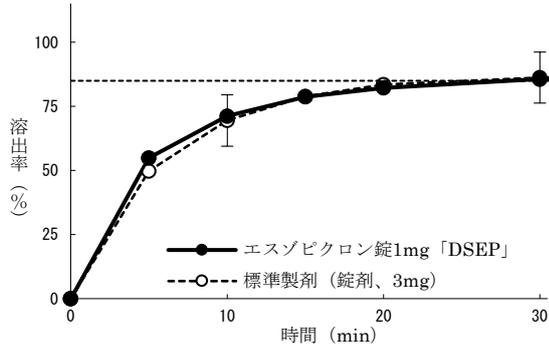
pH6.8/100rpm (回転バスケット法)



水/100rpm (回転バスケット法)



pH6.8/100rpm (パドル法)



最終比較時点でのエソピクロン錠 1mg 「DSEP」の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 100rpm 回転バス ケット法	最終比較時点：15分			平均溶出率：100.9%			上限：115.9%			下限：85.9%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	100.9	96.5	103.3	98.3	103.3	101.3	101.7	101.3	101.3	101.6	97.5	103.2	
pH5.0/ 100rpm 回転バス ケット法	最終比較時点：15分			平均溶出率：99.9%			上限：114.9%			下限：84.9%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	102.3	99.7	103.3	97.4	101.7	101.3	102.3	92.4	100.8	100.0	98.7	98.9	
pH6.8/ 100rpm 回転バス ケット法	最終比較時点：60分			平均溶出率：90.2%			上限：102.2%			下限：78.2%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	90.7	80.3	90.1	88.4	85.2	92.5	95.3	94.7	91.9	86.7	92.1	94.5	
水/ 100rpm 回転バス ケット法	最終比較時点：360分			平均溶出率：83.7%			上限：95.7%			下限：71.7%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	88.1	89.2	84.8	79.0	86.8	84.7	79.2	84.3	80.4	80.9	79.5	87.7	
pH6.8/ 100rpm パドル法	最終比較時点：30分			平均溶出率：85.6%			上限：100.6%			下限：70.6%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	適
	81.2	85.9	84.9	89.4	90.1	84.7	87.5	81.8	85.7	92.3	81.2	82.7	