

エソメプラゾールカプセル 10mg「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】

エソメプラゾールカプセル 10mg「DSEP」とエソメプラゾールカプセル 20mg「DSEP」は、同一処方、同一製造方法で1カプセル中の内容量が異なる製剤（容れ目違い）である。

エソメプラゾールカプセル 10mg「DSEP」（エソメプラゾール製剤）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}に従い、溶出試験を行った結果、エソメプラゾールカプセル 10mg「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、エソメプラゾールカプセル 10mg「DSEP」と標準製剤（エソメプラゾールカプセル 20mg「DSEP」）の溶出挙動が等しいことが検証され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

なお、pH1.2ではHPLC法ではエソメプラゾールのピークを検出できないため、UV法を採用した。また、pH6.0、pH6.8及び低イオン強度のpH6.0の試験液では、試験中にエソメプラゾールが分解するため、主薬のみの溶出率とエソメプラゾールと分解物を合算した溶出率で評価した。

※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（令和2年3月19日薬生薬審第0319第1号）

※2： pH1.2（日本薬局方溶出試験第1液）/50rpm
pH6.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）/50rpm
pH6.8（日本薬局方溶出試験第2液）/50rpm
低イオン強度 pH6.0（※3）/50rpm
pH6.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）/100rpm

※3： 0.01mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.005mol/L クエン酸を用いて pH6.0 に調製した液

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に基づく溶出試験

本製剤は標準製剤と同じ腸溶性顆粒を充填した容れ目違いの硬カプセル剤であり、同等性試験ガイドラインによると生物学的同等性試験は不要であるが、本製剤と標準製剤を用いた溶出試験により、製剤間に差がないことを確認した。なお、標準製剤はヒトを対象とした生物学的同等性試験において、先発医薬品との生物学的同等性が確認されている。

「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(令和2年3月19日 薬生薬審第0319第1号)」に基づき、「要求される試験B水準」に従い、エソメプラゾールカプセル 20mg「DSEP」を標準製剤として、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」による。

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

pH6.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

低イオン強度 pH6.0 0.01mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.005mol/L クエン酸を用いて
pH6.0 に調整した液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

標準製剤： エソメプラゾールカプセル 20mg「DSEP」

回転数： 50rpm（pH1.2、pH6.0、pH6.8、低イオン強度 pH6.0）
100rpm（pH6.0）

試験時間：

pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 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、50rpm】：

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において標準製剤の平均溶出率が 10% 以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$ の範囲にある。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。

【pH6.0[±]、50rpm】、【pH6.0、50rpm】、

【低イオン強度 pH6.0[±]、50rpm】：

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 $\pm 8\%$ 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 $\pm 12\%$ 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。

【pH6.8[±]、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【低イオン強度 pH6.0、50rpm】

【pH6.0[±]、100rpm】、【pH6.0、100rpm】：

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 $\pm 15\%$ 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。

試験結果：すべての溶出試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

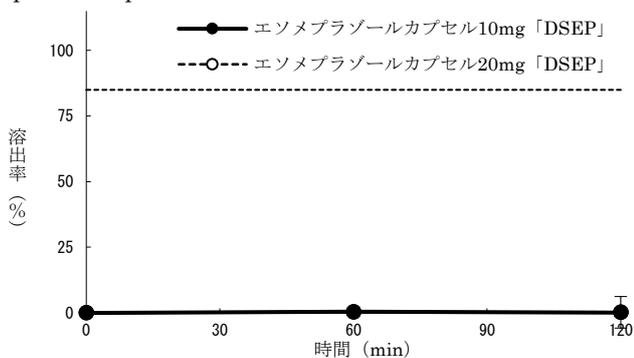
※：【pH6.8[±]、50rpm】、【pH6.0[±]、50rpm】、【低イオン強度 pH6.0[±]、50rpm】、【pH6.0[±]、100rpm】は主薬のみの溶出率、【pH6.8、50rpm】、【pH6.0、50rpm】、【低イオン強度 pH6.0、50rpm】、【pH6.0、100rpm】は合算した溶出率を示す。

溶出挙動における類似性（エソメプラゾールカプセル 10mg 「DSEP」 及び標準製剤の平均溶出率の比較）

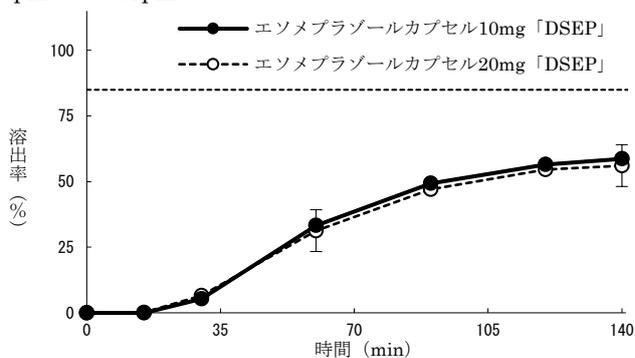
試験条件	溶出時間(分)		平均溶出率(%)			判定	判定基準 (エソメプラゾールカプセル 10mg 「DSEP」 の溶出条件)
			エソメプラゾール カプセル 10mg 「DSEP」	エソメプラゾール カプセル 20mg 「DSEP」	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	120	0.1	0.2	0.1	適	±6%
	pH6.0 ^主	60	33.3	31.3	2.0	適	
		140	58.7	56.1	2.6		
	pH6.0	60	36.4	36.5	0.1	適	±8%又は f2 関数 ≥ 55
		180	81.6	81.6	0.0		
	pH6.8 ^主	50	42.1	36.2	5.9	適	±10%又は f2 関数 ≥ 50
		120	93.3	86.6	6.7		
	pH6.8	50	42.5	36.7	5.8	適	
		100	94.3	86.7	7.6		
	低イオン pH6.0 ^主	90	43.8	43.3	0.5	適	
120		74.3	73.7	0.6			
低イオン pH6.0	90	46.3	45.1	1.2	適	±10%又は f2 関数 ≥ 50	
	180	87.1	88.2	1.1			
100rpm	pH6.0 ^主	25	27.0	33.1	6.1		適
		60	87.7	84.9	2.8		
	pH6.0	25	28.3	33.4	5.1		適
		40	87.7	83.7	4.0		

(溶出曲線)

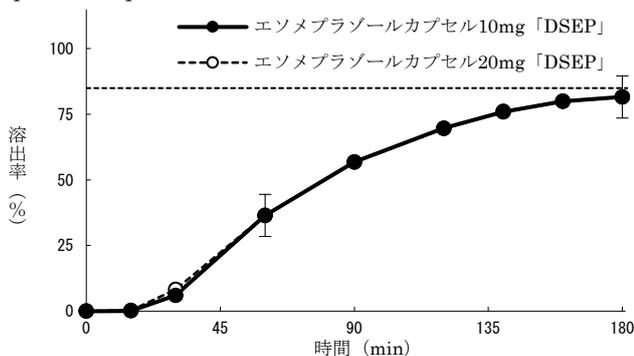
pH1.2/50rpm



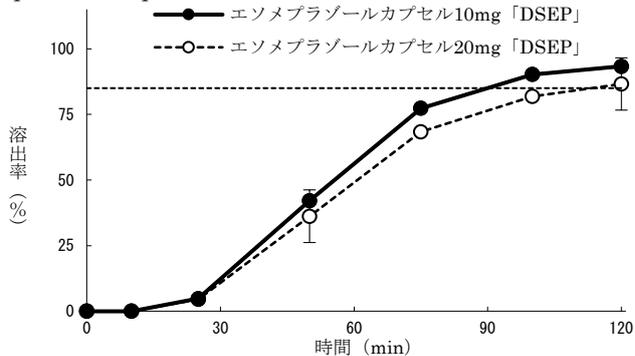
pH6.0^主/50rpm

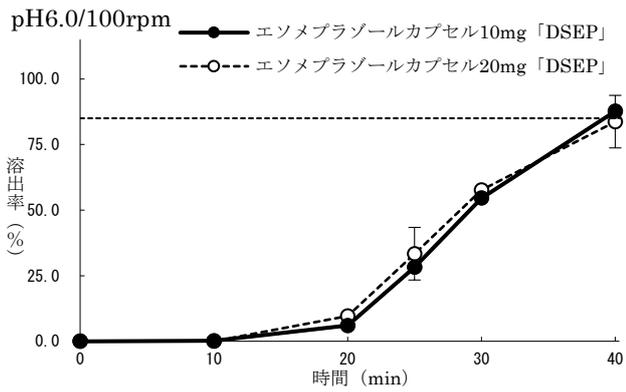
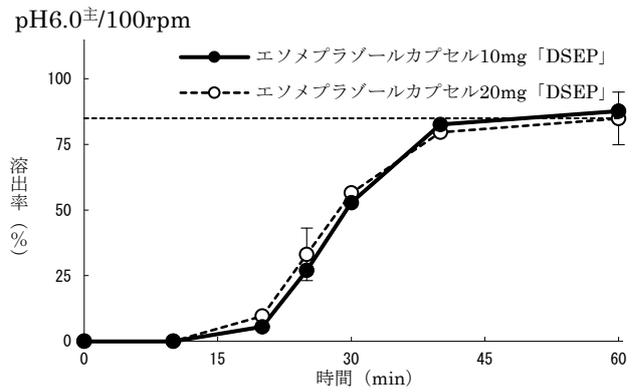
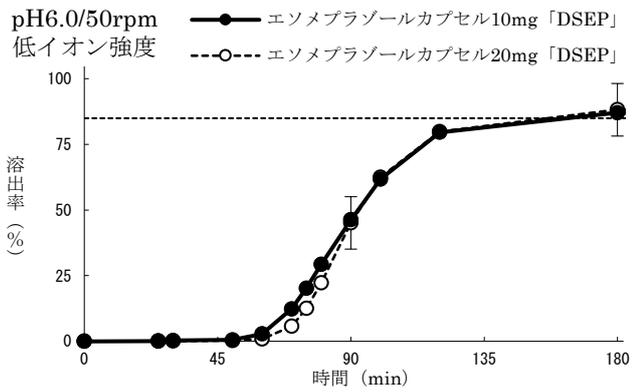
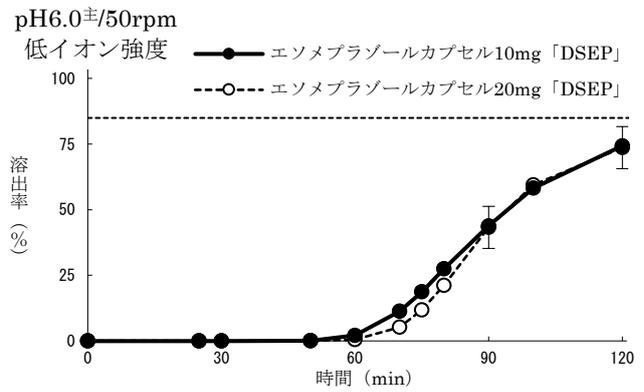
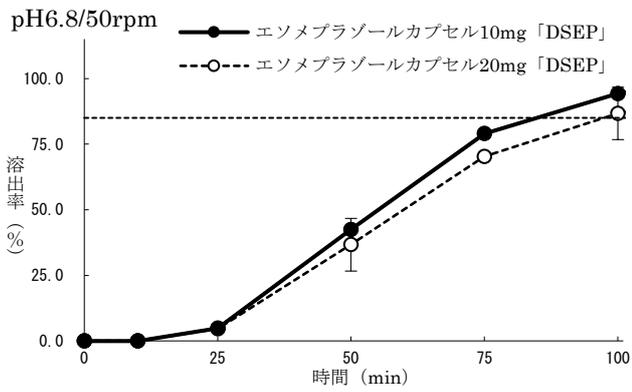


pH6.0/50rpm



pH6.8^主/50rpm





最終比較時点でのエソメプラゾールカプセル 10mg 「DSEP」 の個々の溶出率 (%)

pH1.2/ 50rpm	最終比較時点：120分			平均溶出率：0.1%			上限：9.1%			下限：-8.9%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	
pH6.0 [±] / 50rpm	最終比較時点：140分			平均溶出率：58.7%			上限：70.7%			下限：46.7%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	49.1	50.7	60.1	56.4	62.9	63.4	67.5	62.5	61.5	59.9	57.2	53.0	
pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：180分			平均溶出率：81.6%			上限：93.6%			下限：69.6%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	77.0	77.3	81.2	82.6	82.2	84.2	87.9	82.3	82.3	80.8	79.6	81.2	
pH6.8 [±] / 50rpm	最終比較時点：120分			平均溶出率：93.3%			上限：108.3%			下限：78.3%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	92.0	90.7	90.8	92.3	93.0	94.6	94.0	92.9	97.1	94.8	93.1	94.2	
pH6.8/ 50rpm	最終比較時点：100分			平均溶出率：94.3%			上限：109.3%			下限：79.3%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	90.8	91.1	89.9	93.5	95.8	95.3	93.4	98.5	94.0	98.4	97.1	93.2	
低イオン pH6.0 [±] / 50rpm	最終比較時点：120分			平均溶出率：74.3%			上限：86.3%			下限：62.3%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	66.8	74.4	75.0	75.6	85.0	77.1	73.4	71.1	69.6	74.1	77.1	72.6	
低イオン pH6.0/ 50rpm	最終比較時点：180分			平均溶出率：87.1%			上限：102.1%			下限：72.1%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	87.1	90.5	89.5	88.1	87.2	90.9	83.0	85.3	86.1	85.6	87.1	84.3	
pH6.0 [±] / 100rpm	最終比較時点：60分			平均溶出率：87.7%			上限：102.7%			下限：72.7%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	85.2	90.4	91.1	89.5	85.7	86.8	89.0	89.6	86.4	83.0	85.1	90.2	
pH6.0/ 100rpm	最終比較時点：40分			平均溶出率：87.7%			上限：102.7%			下限：72.7%			判定 適
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	74.8	87.2	94.3	80.8	86.5	83.4	86.6	88.6	95.4	92.1	91.2	91.7	