

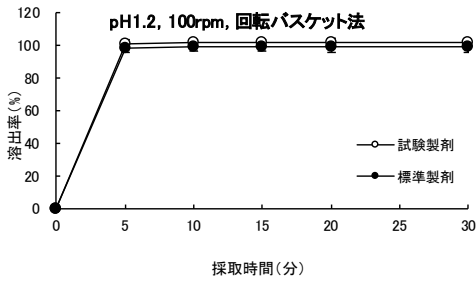
エソゾピクロン錠 2mg「トーワ」の溶出試験に関する資料

エソゾピクロン錠 2mg「トーワ」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」（平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第10号）（以下、ガイドライン）に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたエソゾピクロン錠 3mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより B 水準に該当した。

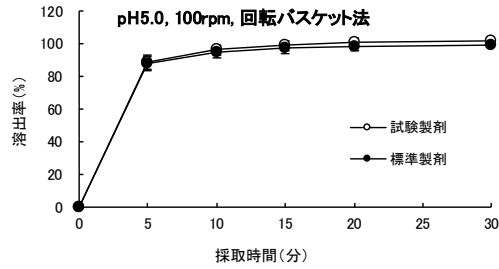
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
 回転数 : 100rpm
 試験製剤 : エソゾピクロン錠2mg「トーワ」

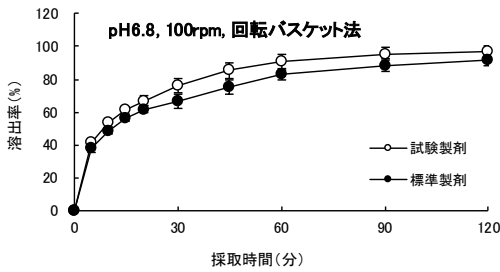
検体数 : n=12
 試験法 : 回転バスケット法、パドル法
 標準製剤 : エソゾピクロン錠3mg「トーワ」



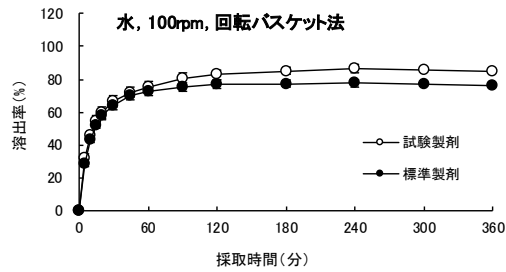
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 |
|-------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 101.3 | 101.9 | 102.0 | 102.1 | 102.1 |
| 標準偏差 | 0 | 2.5 | 2.1 | 2.1 | 2.1 | 2.1 |
| 標準製剤 | 0 | 98.7 | 99.6 | 99.2 | 99.5 | 99.1 |
| 標準偏差 | 0 | 3.3 | 3.1 | 2.9 | 3.2 | 3.2 |



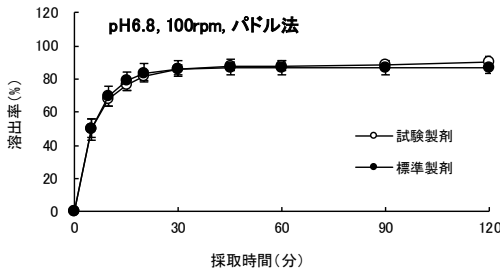
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 88.7 | 96.4 | 99.0 | 100.8 | 101.8 |
| 標準偏差 | 0 | 4.3 | 3.0 | 2.8 | 3.2 | 2.9 |
| 標準製剤 | 0 | 88.0 | 95.0 | 97.2 | 98.4 | 99.6 |
| 標準偏差 | 0 | 4.0 | 3.3 | 2.9 | 2.4 | 2.2 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 41.3 | 53.4 | 61.1 | 67.0 | 76.1 | 85.3 | 90.6 | 95.4 | 97.2 |
| 標準偏差 | 0 | 2.0 | 2.0 | 2.4 | 3.2 | 4.3 | 4.7 | 4.6 | 3.7 | 3.1 |
| 標準製剤 | 0 | 37.9 | 48.8 | 56.2 | 61.9 | 66.7 | 75.3 | 83.0 | 88.6 | 91.7 |
| 標準偏差 | 0 | 2.0 | 1.6 | 1.8 | 2.1 | 4.1 | 4.0 | 3.3 | 3.9 | 3.0 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 32.3 | 46.3 | 54.6 | 59.7 | 66.7 | 72.2 | 75.6 | 80.5 | 83.0 | 85.2 | 86.4 | 85.7 | 84.9 |
| 標準偏差 | 0 | 2.5 | 2.6 | 3.1 | 3.2 | 3.5 | 3.3 | 2.9 | 3.3 | 3.0 | 2.4 | 2.4 | 2.5 | 2.7 |
| 標準製剤 | 0 | 29.1 | 43.2 | 52.0 | 57.9 | 64.4 | 70.2 | 72.8 | 75.6 | 77.4 | 77.5 | 76.8 | 77.5 | 76.8 |
| 標準偏差 | 0 | 2.1 | 1.6 | 2.1 | 2.5 | 3.0 | 2.9 | 2.8 | 2.7 | 2.5 | 2.3 | 2.0 | 2.2 | 2.3 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 20 | 30 | 45 | 60 | 90 | 120 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 50.4 | 67.6 | 76.8 | 81.7 | 85.6 | 87.4 | 87.9 | 88.7 | 90.3 |
| 標準偏差 | 0 | 5.4 | 3.8 | 3.3 | 3.0 | 3.1 | 2.7 | 2.9 | 2.7 | 2.9 |
| 標準製剤 | 0 | 49.7 | 69.5 | 78.9 | 83.4 | 86.2 | 86.9 | 87.0 | 86.7 | 87.1 |
| 標準偏差 | 0 | 6.5 | 5.9 | 5.4 | 5.5 | 5.0 | 4.7 | 4.4 | 3.9 | 4.1 |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較

| 試験条件 | | | | 平均溶出率(%) | | 平均溶出率の差(%) | f2 値 | 同等性の判定基準 | 判定 | | |
|----------|-----------|--------|----------|----------|------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------|---|
| 試験法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験製剤 | 標準製剤 | | | | | | |
| 回転バスケット法 | 100 | pH 1.2 | 15 | 102.0 | 99.2 | / | / | 15 分以内に平均 85%以上溶出 | 適 | | |
| | | pH 5.0 | 15 | 99.0 | 97.2 | | | | 適 | | |
| | | pH 6.8 | 5 | 41.3 | 37.9 | | | 3.4 | 標準製剤の平均溶出率の±10%以内 | / | 適 |
| | | | 60 | 90.6 | 83.0 | | | 7.6 | | | |
| | | 水 | 10 | 46.3 | 43.2 | | | / | 78.5 | f2 値が 55 以上 | 適 |
| | | | 15 | 54.6 | 52.0 | | | | | | |
| | | | 20 | 59.7 | 57.9 | | | | | | |
| | | | 30 | 66.7 | 64.4 | | | | | | |
| パドル法 | 100 | pH 6.8 | 10 | 67.6 | 69.5 | -1.9 | 標準製剤の平均溶出率の±10%以内 | 適 | | | |
| | | | 30 | 85.6 | 86.2 | -0.6 | | | | | |

(n=12)

②-1 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

| 試験条件 | | | | (a) 最小値～最大値 (%) | (b) 平均溶出率 ±15%の範囲(%) | (a)が(b)を超えた数 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|----------|-----------|-------|----------|-----------------|----------------------|--------------|---|----|
| 試験法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | | | | | |
| 回転バスケット法 | 100 | pH1.2 | 15 | 98.4～105.0 | 87.0～117.0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 | 適 |
| | | pH5.0 | 15 | 94.4～105.2 | 84.0～114.0 | 0 | | 適 |
| パドル法 | 100 | pH6.8 | 30 | 81.8～93.2 | 70.6～100.6 | 0 | | 適 |

(n=12)

②-2 最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率

| 試験条件 | | | | (a) 最小値～ 最大値 (%) | (b) 平均 溶出率 ±12%の 範囲(%) | (a)が(b) を 超えた 数 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|--------------|--------------|-------|-----------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|---|----|
| 試験法 | 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取 時間 (分) | | | | | |
| 回転バス ケット法 | 100 | pH6.8 | 60 | 80.3～ 97.1 | 78.6～ 102.6 | 0 | 最終比較時点における 個々の溶出率について、 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 | 適 |
| | | 水 | 360 | 79.5～ 89.2 | 72.9～ 96.9 | 0 | | 適 |

(n=12)

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、エスゾピクロン錠 2mg「トーワ」と、標準製剤（エスゾピクロン錠 3mg「トーワ」）は、生物学的に同等であるとみなされた。