

## 生物学的同等性試験

### エソピクロン錠3mg「ニプロ」

不眠症治療薬

エソピクロン錠3mg「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

#### I. 試料

試験製剤: エソピクロン錠3mg「ニプロ」  
 (1錠中にエソピクロン3mg 含有)

標準製剤: 錠剤、3mg  
 (1錠中にエソピクロン3mg 含有)

#### II. 試験

##### 1. 溶出試験

##### 1) 試験条件

試験方法	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900mL	37±0.5°C	1錠/1ベッセル
		pH 5.0			
		pH 6.8			
		水			
	100 rpm	pH 6.8			

##### 2) 試験結果

試験液	標準製剤の平均溶出率	試験製剤の平均溶出率	判定
pH 1.2 (50 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	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	適
pH 5.0 (50 rpm)	15～30分に平均85%以上溶出した	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f2関数の値が42以上であった	適
pH 6.8 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において85%以上となった	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±15%の範囲にあった	適
水 (50 rpm)	30分以内に平均85%以上溶出せず、規定された試験時間において50%以上85%に達しなかった	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を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になく、f2関数の値が46以上でなかった	不適
pH 6.8 (100 rpm)	15分以内に平均85%以上溶出した	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	適

同等性試験ガイドラインに従ってエソピクロン錠3mg「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、水(50rpm)試験液を除く試験条件については、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が認められたが、水(50rpm)試験液では類似性が認められなかった。なお、健康成人男子を対象とした生物学的同等性試験では、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

各試験条件における試験製剤及び標準製剤の平均溶出曲線 (Mean±S.D.、n=12)

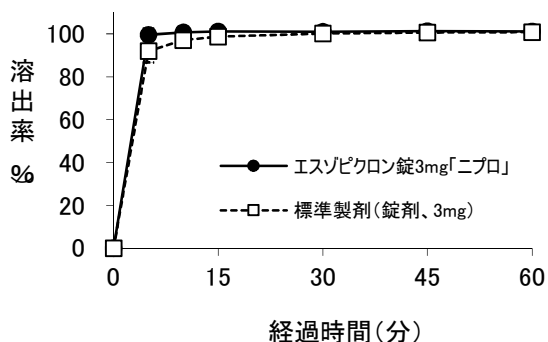


図1-1 試験液:pH 1.2 (50 rpm)

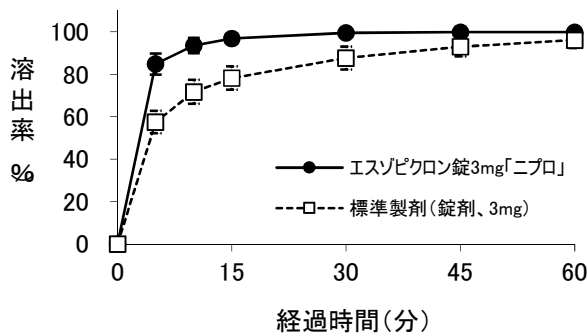


図1-2 試験液:pH 5.0 (50 rpm)

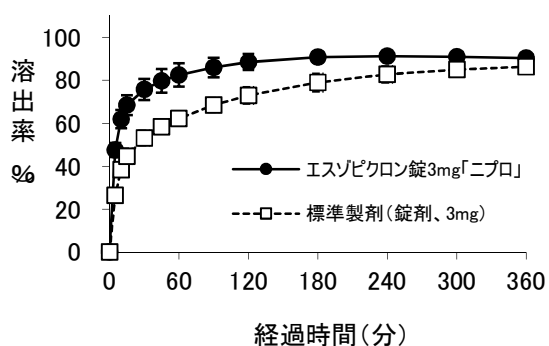


図1-3 試験液:pH 6.8 (50 rpm)

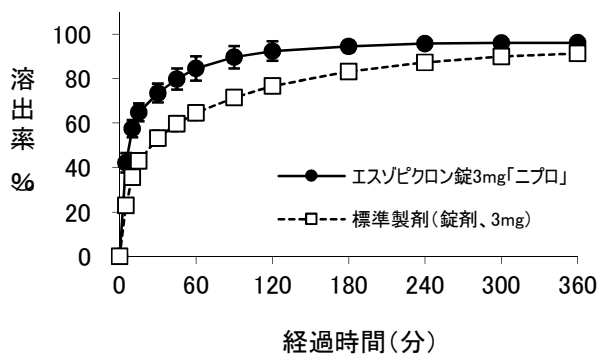


図1-4 試験液:水 (50 rpm)

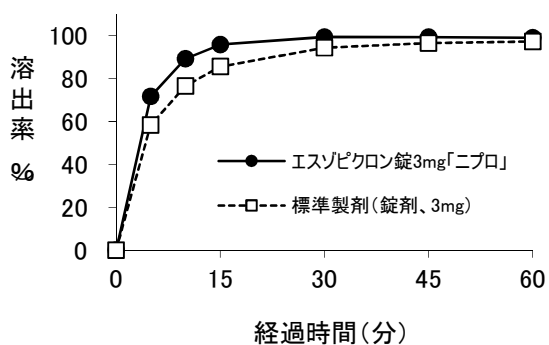


図1-5 試験液:pH 6.8 (100 rpm)

2. 血中濃度測定及び統計解析

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n=36)		
試験製剤	エスゾピクロン錠3mg「ニプロ」	:	1錠
標準製剤	錠剤、3mg	:	1錠
投与量	エスゾピクロンとして3mg		
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 7日間) 絶食後、試験製剤または標準製剤を単回経口投与とした。		
採血時間	0、0.17、0.33、0.67、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24hr		
測定対象物質	エスゾピクロン		
測定方法	LC/MS/MS法		

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=36)

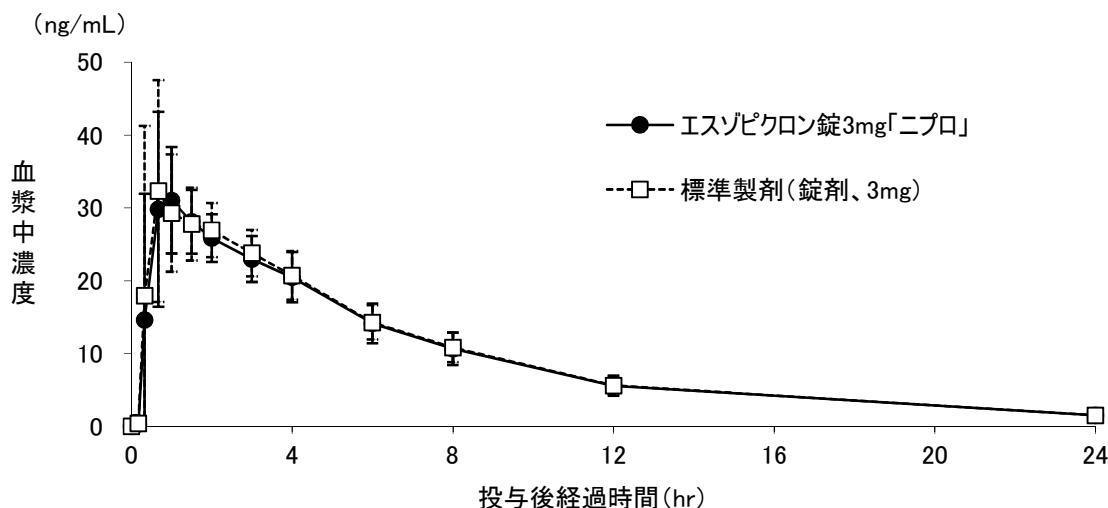


図2 血漿中エスゾピクロン濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→24hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
試験製剤	227.5 ± 30.6	36.684 ± 9.949	1.13 ± 0.89	5.7 ± 0.5
標準製剤	231.6 ± 34.9	39.881 ± 13.978	1.04 ± 0.79	5.7 ± 0.6

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間	判定
AUC <sub>0→24hr</sub>	log(0.9624) ~ log(1.0073)	適
C <sub>max</sub>	log(0.8586) ~ log(1.0282)	適

得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>0→24hr</sub>及びC<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。