エソメプラゾールカプセル10mg「日新」の生物学的同等性に関する資料

日新製薬株式会社

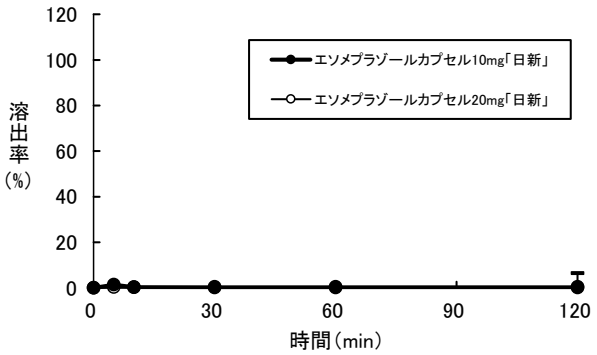
1．溶出挙動の同等性

エソメプラゾールカプセル10mg「日新」（試験製剤）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」の第３章「製剤の処方変更水準と要求される試験」の「2．要求される試験」のB水準に従い、エソメプラゾールカプセル20mg「日新」を標準製剤として溶出試験を行った。なお、エソメプラゾールカプセル 20mg「日新」は、ヒトを対象とした生物学的同等性試験よりネキシウムカプセル20mgとの同等性が確認されている。

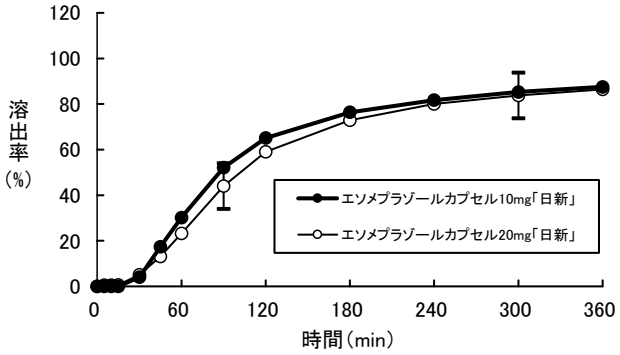
結果は以下のとおりであり、平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

（1）平均溶出率：全ての試験条件において、平均溶出率の判定は基準に適合していた。

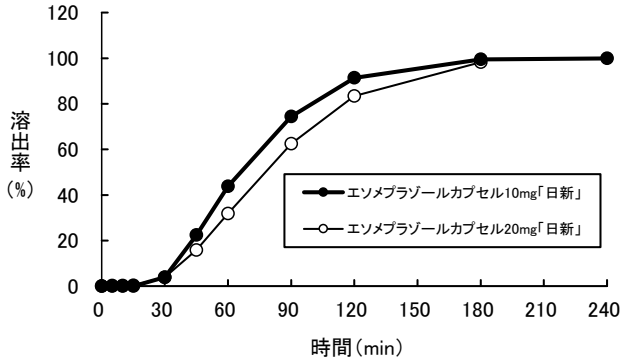
【 pH1.2　50rpm 】



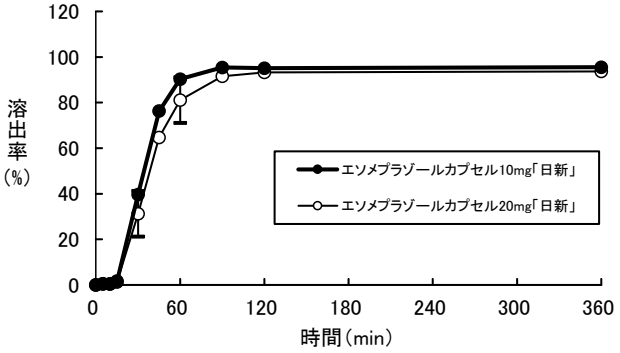
【 pH6.0　50rpm 】



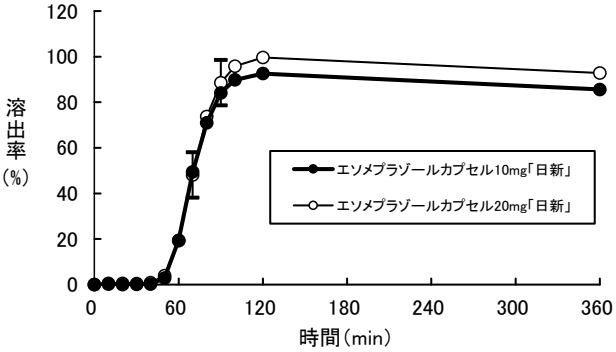
【 pH6.8　50rpm 】



【 pH6.0　100rpm 】



【 pH6.0（0.01mol/L リン酸水素二ナトリウム、0.005mol/L クエン酸）　50rpm 】



回転数	試験液	平均溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±6%の範囲にあった。
	pH6.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
	pH6.8	f2 関数の値が 50 以上だった。
パドル法 100rpm	pH6.0	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。
パドル法 50rpm	pH6.0（0.01mol/L リン酸水素二ナトリウム、0.005mol/L クエン酸）	判定ポイントにおいて、試験製剤は標準製剤の±10%の範囲にあった。

※判定ポイントにおける標準製剤の平均溶出率の±6%又は±10%の範囲を ⊕ で示す。

（2）個々の溶出率：全ての試験条件において、個々の溶出率の判定は基準に適合していた。

回転数	試験液	個々の溶出率の判定
パドル法 50rpm	pH1.2	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものはなかった。
	pH6.0	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、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はなかった。
	pH6.8	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、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はなかった。
パドル法 100rpm	pH6.0	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、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はなかった。
パドル法 50rpm	pH6.0 (0.01mol/L リン酸水素二ナトリウム、0.005mol/L クエン酸)	試験製剤の個々の溶出率は、最終比較時点において、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はなかった。

2．血漿中濃度比較試験

エソメプラゾールカプセル 10mg「日新」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」に従い溶出試験にて生物学的同等性を検証した結果、エソメプラゾールカプセル 20mg「日新」と生物学的に同等とみなされた。

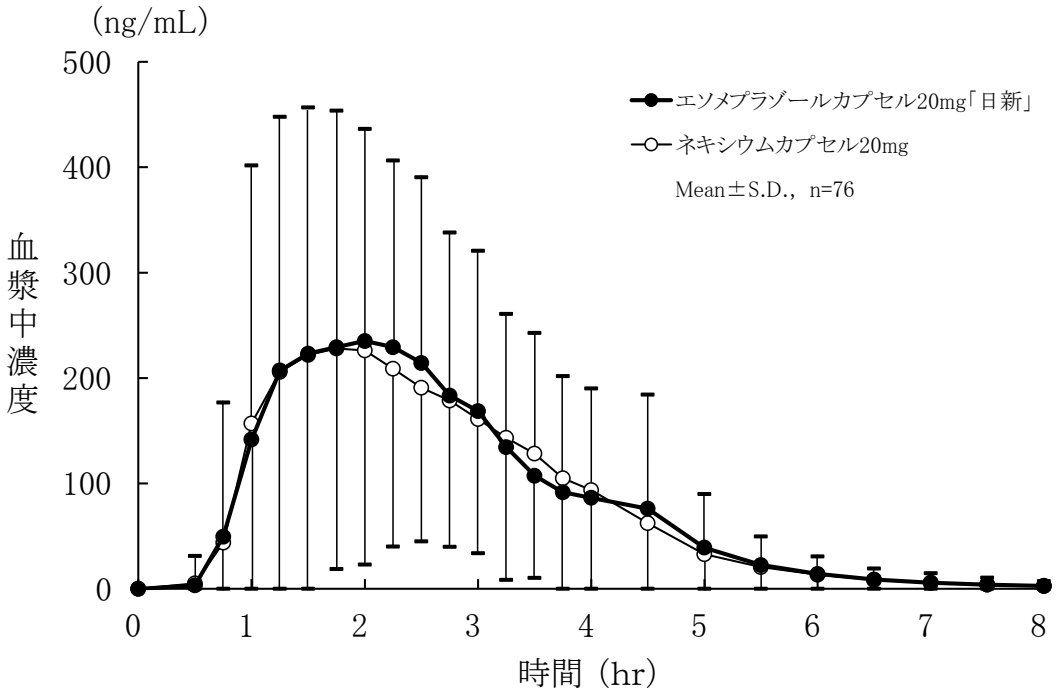
よって、血漿中濃度比較試験については、エソメプラゾールカプセル 20mg「日新」の結果を示す。

2-1．絶食時

健康成人男子 76 名に、エソメプラゾールカプセル 20mg「日新」及びネキシウムカプセル 20mg を、それぞれ 1 カプセル（エソメプラゾールとして 20mg）絶食時単回経口投与し、7 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、エソメプラゾールの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間 Tmax はエソメプラゾールカプセル 20mg「日新」が 2.07 時間、ネキシウムカプセル 20mg が 2.01 時間で、最高血漿中濃度 Cmax はそれぞれ 498.617ng/mL、470.598ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.87 時間、0.85 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-8} は log(0.9877)～log(1.0674)、Cmax は log(1.0139)～log(1.1672)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)											
	0 hr	0.5 hr	0.75 hr	1 hr	1.25 hr	1.5 hr	1.75 hr	2 hr	2.25 hr	2.5 hr	2.75 hr	3 hr
エソメプラゾールカプセル20mg「日新」	0.000	3.259	49.437	141.665	207.136	223.208	229.231	235.164	229.291	214.265	183.419	168.630
±S.D.	−	24.355	127.390	215.566	240.616	233.451	224.374	201.325	177.165	176.341	154.702	152.161
ネキシウムカプセル20mg	0.000	5.114	43.779	156.852	205.918	222.008	228.122	226.097	208.816	190.842	178.564	161.012
±S.D.	−	25.953	94.666	244.843	256.194	233.293	209.314	203.180	168.749	145.763	138.663	127.328

血漿中濃度(ng/mL)												AUC_{0-8}	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
3.25 hr	3.5 hr	3.75 hr	4 hr	4.5 hr	5 hr	5.5 hr	6 hr	6.5 hr	7 hr	7.5 hr	8 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
134.511	107.284	91.679	86.361	76.118	39.026	22.537	14.128	8.709	5.690	3.916	2.641	673.1	498.617	2.07	0.87
126.117	96.950	95.752	91.861	108.264	50.796	27.222	16.528	10.445	7.182	5.039	3.507	322.2	174.949	0.96	0.18
143.343	128.357	104.874	93.615	62.423	32.786	20.672	13.429	8.576	5.857	4.008	2.736	661.2	470.598	2.01	0.85
117.481	114.362	97.070	96.504	82.844	40.879	26.518	17.967	12.093	8.822	6.512	4.546	348.8	206.664	0.91	0.21

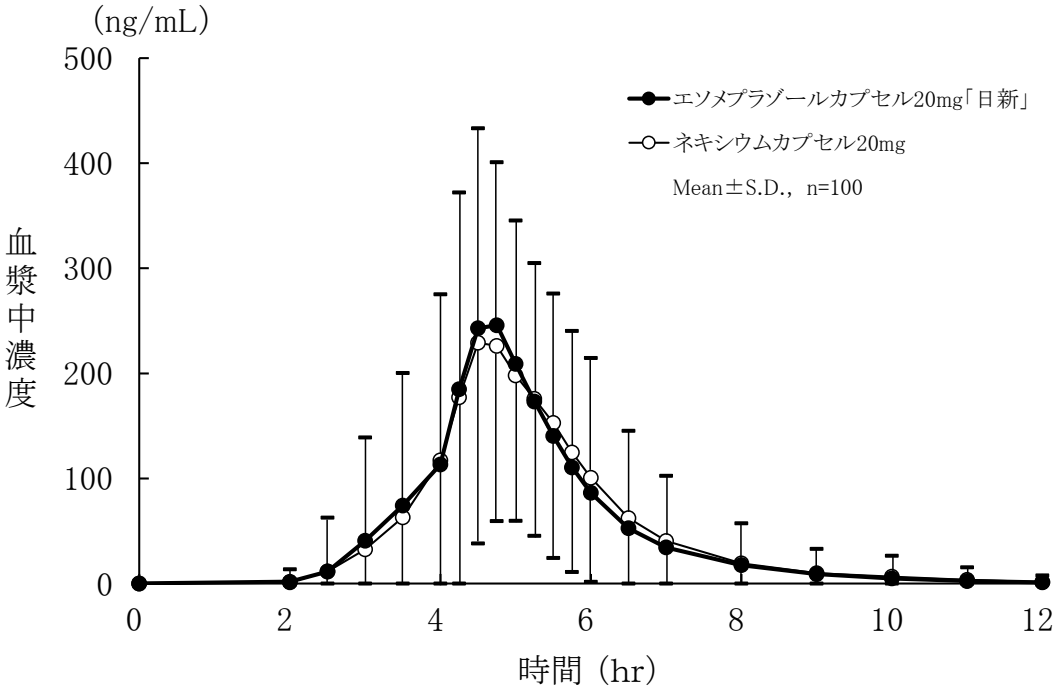
(n=76)

2-2. 食後

健康成人男子 100 名に、エソメプラゾールカプセル 20mg「日新」及びネキシウムカプセル 20mg を、それぞれ 1 カプセル（エソメプラゾールとして 20mg）食後単回経口投与し、7 日間の休薬期間をおいた 2 剤 2 期クロスオーバー法で両製剤の血漿中濃度を比較検討した。

その結果、エソメプラゾールの血漿中未変化体濃度推移は以下に示したとおりで、最高血漿中濃度到達時間Ｔmax はエソメプラゾールカプセル 20mg「日新」が 4.52 時間、ネキシウムカプセル 20mg が 4.62 時間で、最高血漿中濃度 Cmax はそれぞれ 391.884ng/mL、393.107ng/mL、消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ 0.81 時間、0.80 時間と算出された。

得られた薬物動態パラメータをもとに 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、0～12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 AUC_{0-12} は log(0.9607)～log(1.0141)、Cmax は log(0.9459)～log(1.0641)であり、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインが要求する log(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。



薬剤名	血漿中濃度(ng/mL)												
	0 hr	2 hr	2.5 hr	3 hr	3.5 hr	4 hr	4.25 hr	4.5 hr	4.75 hr	5 hr	5.25 hr	5.5 hr	5.75 hr
エソメプラゾールカプセル20mg「日新」	0.000	1.648	11.416	40.649	74.296	113.258	184.957	242.926	245.818	209.113	173.326	140.470	110.527
±S.D.	−	11.901	51.223	98.469	126.190	135.441	187.204	190.442	155.099	136.426	127.972	116.084	99.619
ネキシウムカプセル20mg	0.000	1.227	11.412	32.503	62.927	117.383	177.238	229.249	226.093	198.004	175.711	152.817	124.869
±S.D.	−	6.844	49.480	90.713	122.674	157.863	198.789	190.997	166.708	138.343	129.250	123.273	115.604

血漿中濃度(ng/mL)								AUC_{0-12}	Cmax	Tmax	$T_{1/2}$
6 hr	6.5 hr	7 hr	8 hr	9 hr	10 hr	11 hr	12 hr	(ng・hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
86.359	52.648	34.305	17.531	8.991	4.896	2.361	1.107	553.3	391.884	4.52	0.81
84.798	60.237	45.439	30.498	19.413	12.521	7.579	4.566	306.2	170.951	0.66	0.22
100.664	62.211	40.507	19.299	9.725	6.587	3.396	1.487	559.0	393.107	4.62	0.80
113.966	83.168	62.117	38.083	23.265	19.856	12.017	6.255	315.5	170.755	0.93	0.18

(n=100)

2022 年 6 月作成