

ジェネリック医薬品品質情報検討会開催後の改善状況

(平成28年1月末時点)

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
第11回 (平成25年10月17日)	ベザトールSR錠 200mg (ベザフィブラート徐放錠、No.1)	キッセイ薬品工業(株)	8時間時点の溶出率が規格を満たしていない可能性。	自社試験では規格内にあることを確認。ばらつきを狭めるため、承認規格より厳しい自社管理規格を設定し、工程管理試験を実施する。	従来は、溶出試験開始後2.5時間時点で、承認規格より厳しい工程管理値を設定し、素錠の溶出適合性を確認しておりましたが、より製剤間の溶出性のばらつきを狭めるために、平成25年12月出荷分から、現在8時間時点の溶出率についても自主規格として承認規格より厳しい工程管理値を設定し、品質を確保しております。
	ベザリップ錠200mg (ベザフィブラート徐放錠、No.2)	中外製薬(株)	8時間時点の溶出率が規格を満たしていない可能性。	自社試験では規格内にあることを確認。ばらつきを狭めるため、承認規格より厳しい自社管理規格を設定し、工程管理試験を実施する。	従来は、溶出試験開始後2.5時間時点で、承認規格より厳しい工程管理値を設定し、素錠の溶出適合性を確認しておりましたが、より製剤間の溶出性のばらつきを狭めるために、平成26年2月出荷分から、8時間時点の溶出率についても自主規格として承認規格より厳しい工程管理値を設定し、品質を確保しております。
	ベスタリットL錠 200mg (ベザフィブラート徐放錠、No.6)	テバ製薬(株)	pH6.8の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。打錠圧を検討する。	調査結果から、滑沢剤混合時間と打錠圧が溶出性に影響を与える工程パラメーターであることが判明した。そのためそれぞれについて最適化を行った。検証のため、工程内中間品試験として、製造ロット毎に打錠品の溶出性の確認を行いながら製造を行っている。本変更は2013年11月製造品から適用され、出荷されている。
	アカルボース錠 100mg「マイラン」 (アカルボース錠、No.9)	マイラン製薬(株)	全ての試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原因の調査と改善のための検討を実施する。	2015年3月31日に現行原薬の製造所に対するFDAの査察において、指摘事項が発出されたことを受け、弊社は製品の安定供給確保のため、新規原薬への変更を優先的に検討を行ってまいりました。このため溶出挙動の改善検討につきましては、この新規原薬を用いて溶出挙動の改善を検討、計画しており、平成28年8月までに改善方法を確立させる予定です。なお、改善品は平成29年6月に市場出荷される見込です。
第12回 (平成26年3月5日)	ファモチジンD錠「MED」20mg (ファモチジンOD錠、No.9)	メディサ新薬(株)	pH5.0、pH6.8、水の試験液で先発品(OD錠)との溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原薬物性の安定化、粉体付着性の改善およびコーティング粒の粒度安定化を実施する。	是正措置の結果、原薬粒度やコーティング粒度のコントロールが安定しました以降、1ロット(13Z51)の製造・市場出荷(2014.2.26)を行いました。問題無く製造できておりました。逸脱は発生しておりません。尚、ファモチジンD錠20mg「MED」は経済的な理由により薬価削除願いを提出(平成28年3月31日削除予定)し、薬価削除後承認整理予定となっており、今後も製造の予定が無い旨、申し添えます。

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
第13回 (平成26年9月3日)	ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「FFP」 (ゾルピデム酒石酸塩錠、No.25)	富士フィルムファーマ(株)	pH1.2の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。素錠の崩壊性遅延の可能性があるため、その原因と改善策について検討する。	製造工程のパラメータ及び工程内管理項目を適格化した結果、素錠の崩壊遅延が改善され、pH1.2含む4液性にてオレンジブックとの溶出挙動に類似性が認められる製剤に改善できた。 改善後の初発ロットNo.:5X504 市場出荷判定日:2015年11月15日
	エマンガキシン錠50mg (トフィソパム錠、No.2)	長生堂製薬(株)	pH1.2、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原料および製造方法の両面から原因を調査し、溶出類似性を目的とした製法の確立を行う。	調査の結果、原薬が2ソースあり、原薬の違いによる溶出挙動の違いと判断いたしました。品質再評価においては、1st原薬品にて受審致しましたが、その後平成22年頃、当該原薬が製造中止となり、2nd原薬に切り替えました。その際の変更管理では、規格液のみ溶出挙動を確認し、4液の評価は未実施でありました。 製造中止となった原薬のメーカー特性と現行原薬のメーカー特性の相対的調査は、指摘を受けた時点(平成27年7月)で既に1st原薬製造中止の為不可能でありました。 改良方針として、当該2nd原薬にあう処方・製法をあらためてスクリーニングを実施し、処方変更のガイドラインにおけるC水準での変更により、類似性のある製品の製造可能となる知見を得たため、改良検討を終了いたしました。 しかし、本品は指摘を受ける以前、販売会社との品目重複に伴う生産集約の理由により平成26年2月に薬価削除手続きを開始し、平成28年3月末薬価削除予定でありました。 従いまして現在庫にて販売中止を予定しており、改良品による製造予定はございません。薬価経過措置満了をもって、速やかに製造販売承認整理致します。
	トロンヘイム錠50mg (トフィソパム錠、No.5)	日医工(株)	pH3.0、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。スケールアップ時の製造条件の見直しを検討する。	小スケールでの検討では溶出挙動の類似性が認められておりましたが、実生産のスケールで溶出挙動の類似性を担保するには原薬の製造に関する工程管理を行うことが必要であることが確認されました。弊社の製造管理範囲で先発品およびオレンジブックに示された溶出挙動との類似性を安定的に担保するために、処方および製法変更が必要との結論に至りました。今後は平成29年7月を目途に、処方の変更等のための一部変更承認申請を行い、速やかに対応します。

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
	トフィール錠50mg (トフィソパム錠、 No.8)	大原薬品工業(株)	水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では類似性の範囲内にあることを確認。ただし、機種間差が原因と考えられるため、先発品および後発品の複数ロットにて、溶出プロフィールの比較検討を行うなど、溶出挙動を注視する。	品質再評価申請(平成14年)時、先発品の標準製剤と自社品3ロットにつき溶出挙動を比較したが、類似性の範囲内にあることを確認した。 また、再評価後の全ロットにおいて、公的溶出試験を含む規格試験にはすべて適合している。 その後、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なしの報告を受けた。社内で溶出挙動を確認した結果、先発品との添加物の差により、水の試験液におけるオレンジブックとの溶出挙動に類似性を外れる可能性があり、類似性を確保するためには、処方(添加物)変更が必要と推測された。 なお、本品は経済的な理由により平成28年3月末に薬価収載削除を予定しており、薬価削除後は速やかに承認整理を予定している。
	トフィソパム錠50mg 「JG」 (トフィソパム錠、 No.9)	日本ジェネリック(株)	水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製法の改善を検討する。	溶出性改善に係る社内検討の結果、処方及び製法の軽微変更の範囲では溶出挙動の類似性を恒常的に確保することが難しく、溶出の類似性を確保するためには、他の添加剤も含めてヒト生物学的同等性試験が必要なE水準での処方変更が必要だと判断した。 平成28年2月現在、処方及び製法検討を終え、安定性試験を開始済みであり、ヒト生物学的同等性試験についても今後実施予定である。 一部変更承認申請は平成28年8月を目途としているが、可能な限り迅速に対応できるよう準備・対応中である。
	トフィソパム錠50mg 「杏林」 (トフィソパム錠、 No.10)	キョーリンリメディオ(株)	水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。ロット内のばらつき要因の有無について確認し、対応を検討する。	本製品は経済的な理由から製造中止を決定し、薬価基準からの削除に向けての手続きを開始しておりました。薬価削除までの期間の在庫確保のため、その後1ロットを製造し、そのロットにおいて確認したところ、ご指摘ロットと同様、ロット内の溶出バラツキはありませんでした。したがってWGと弊社の試験結果の差の原因はロット内のバラツキによるものではないと考えられます。その後の検討は、製造機会がなかったことから行いませんでした。 平成28年3月末の薬価削除後、速やかに承認整理を行う予定です。

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
	アモバンテス錠7.5 (ゾピクロン錠、No.2)	小林化工(株)	pH6.8、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。造粒条件を変更する。	造粒条件の一部を変更することで、溶出性が調整可能であることを確認した。条件を変更し、調整を行った製品について、平成27年8月より出荷を開始した。
	ゾピクール錠7.5 (ゾピクロン錠、No.3)	沢井製薬(株)	水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製剤学的な側面からの検討を行い、原因究明、改善の対応を進める。	製剤検討の結果、試作品の水における溶出挙動は先発品と同レベルの改善が認められた。しかしながら、本年1月の実生産においては、従来品よりも若干改善は認められたものの先発品等と類似の溶出挙動とはならなかった。今後、平成28年9月までに、溶出挙動の改善に向け、更なる製造条件の最適化を図る。
	スローハイム錠7.5 (ゾピクロン錠、No.4)	共和薬品工業(株)	pH6.8、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原因を検討の上、改善対応を行う。	種々製造条件の検討を試みてきたが具体的な改善時期の目途が立っておらず、更なる検討が必要と考えます。今後、平成29年4月を目途に承認整理を行います。
	メトローム錠7.5 (ゾピクロン錠、No.6)	辰巳化学(株)	pH6.8、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。賦形薬のグレードの見直し等により対応する。	賦形薬のグレードを変更するなどの試作検討を重ねていますが、未だpH6.8、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動の類似性はとれておらず、更なる検討が必要と考えます。平成30年を目途に承認整理をいたします。
	ゾピクロン錠7.5mg 「トーフ」 (ゾピクロン錠、No.7)	東和薬品(株)	pH6.8、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原薬の粒度が溶出性に影響を与えた可能性が示唆されたことから、最適な原薬粒子径などの再検討などにより、溶出特性の改善を進める。	原薬粒子径の再検討だけでは恒常的に溶出Profileの類似性を得ることはできなかったため、平成27年8月に処方の一変申請を実施。処方一変の改善品においては各液性で先発品、オレンジブックと類似性を確認した。承認後、改善品の出荷は、平成28年10月を見込んでいます。
	パロキセチン錠 10mg「日医工」 (パロキセチン塩酸塩錠、No.12)	日医工(株)	pH1.2の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。スケールアップ時の製造条件の見直しを検討する。	製造条件の見直しによって改善がみられ、現在その安定性を確認中である。改善品の出荷は、平成28年12月を予定している。

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
	ミラドール錠50 (スルピリド錠、No.2)	バイエル薬品(株)	pH1.2の試験液でオレンジブックの溶出挙動と類似性なし。	メーカー実施の品質再評価時の溶出曲線と類似の範囲にあり、特に問題なしと判断。	※
	ホリゾン錠2mg (ジアゼパム錠、No.2)	丸石製薬(株)	pH6.8の試験液でオレンジブックの溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。造粒と打錠圧などの条件を検討し実生産規模での改善を行う。	造粒及び打錠圧条件を再検討した結果、実生産規模において、いずれの試験液においても溶出プロファイルの類似性がみられました。この改善が有効期間中維持することを予測するため、加速条件下にて確認したところ6ヶ月後において4液性とも類似性が確認されました。 なお、改善された製品は平成26年12月より出荷しております。
第14回 (平成27年2月23日)	ハロネロールカプセル0.2mg (タムスロシン塩酸塩徐放カプセル、No.5)	長生堂製薬(株)	pH4.0、水の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。溶出類似性を満たす安定的な製法の確立を行う。	改良方針として、頑健性の高い処方・製法へあらためてスクリーニングを実施し、処方変更のガイドラインにおけるE水準での変更により、BEを実施した上による、同等性を確保した製品の製造可能となる知見を得たため、改良検討を終了いたしました。 しかし、本品は先発製剤は既にOD錠へ切り替えを行っており、弊社もOD錠の薬価収載を平成24年6月に行い、OD錠への切り替えを進めておりました。 従いまして現在庫にて販売中止を予定しており、改良品による製造予定はございません。今後、薬価削除手続きを予定しており、薬価経過措置満了(平成29年1月予定)をもって、速やかに製造販売承認整理致します。
第15回 (平成27年9月8日)	エピナスチン塩酸塩錠20mg「YD」 (エピナスチン塩酸塩錠、No.3)	(株)陽進堂	pH1.2の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。溶出類似性を満たす安定的な製法の確立を行う。	造粒工程の一部を改良し、ロット間の溶出性のばらつきを改善する製造方法を確立しました。また、本製造方法を追加する軽微変更届を平成27年12月9日付けで提出しました。 引き続きpH1.2の溶出挙動を確認した上で、平成27年11月より出荷しております。
	ピナジオン錠20mg (エピナスチン塩酸塩錠、No.9)	大正薬品工業(株)	pH1.2の試験液で先発品およびオレンジブックとの溶出挙動に類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製造工程の見直しを行う。	現在までにコーティング条件を見直し、スプレー速度及び温度条件を変化させることにより、改善の傾向を確認しております。引き続き見直しを行い、平成28年8月までに方向性を検討し、速やかに改善を行う予定です。

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
	ロラタジン錠10mg 「TYK」 (ロラタジン錠、No.8)	大正薬品工業(株)	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製剤改良の検討を行う。	現在までに、溶出挙動が経時的に変化することが確認でき、水分の影響によるものかを評価するために、包装前水分値及び包装条件を変更し検討しております。引き続き改良の検討を行い、平成28年8月までに方向性を検討し、速やかに改善を行う予定です。
	ロラタジン錠10mg 「KN」 (ロラタジン錠、No.9)	小林化工(株)	pH3.0、水の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。造粒物の頑健性を上げて錠剤の崩壊を遅延させることで申請時の溶出挙動を確保する。	ラボスケールにて造粒物の頑健性を上げることで、申請時の溶出挙動を確保できることを確認した。現在、パイロットスケールでの再現性を確認しており、次回実生産ロット(平成28年6月頃)にて改善品の製造に入る予定。
	ロラタジン錠10mg 「日新」 (ロラタジン錠、No.12)	日新製薬(株)	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原因究明と安定的な製法の確立を行う。	打錠圧力の管理で溶出挙動の類似性が得られた。pH3.0の溶出挙動を確認した上で出荷している。 なお、改善品は平成27年8月10日から出荷しております。
	ロラタジン錠10mg 「YD」 (ロラタジン錠、No.14)	(株)陽進堂	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。原因究明と安定的な製法の確立を行う。	打錠圧力の管理で溶出挙動の類似性が得られました。pH3.0の溶出挙動を確認した上で平成28年2月より出荷予定です。
	ロラタジン錠10mg 「サワイ」 (ロラタジン錠、No.15)	沢井製薬(株)	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では規格内にあることを確認。製造方法等の見直し及び試験法の見直しを行う。	検討の結果、pH3.0の試験液での溶出挙動は錠剤の崩壊性の影響を受けやすく、その崩壊性は打錠前粉末の平衡相対湿度の影響を受けることが判明した。 このことから、次回以降の製造(平成28年5月、8月予定)にて、打錠前粉末の平衡相対湿度を調整し溶出挙動の改善を確認する予定である。 改善品の供給可能時期:平成28年10月予定
	ロラタジン錠10mg 「TCK」 (ロラタジン錠、No.17)	辰巳化学(株)	pH3.0の試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験では類似性の範囲内にあることが確認されたため、特に問題ないと判断。	※

検討会回数	医薬品名	製造販売会社名	試験結果	会社の当時の対応	現在の改善状況、改善品の出荷スケジュール
	オロパタジン塩酸塩錠5mg「KO」 (オロパタジン塩酸塩錠、No.11)	寿製薬(株)	規格逸脱の疑い、全ての試験液で先発品の溶出挙動と類似性なし。	自社試験でも規格から外れることが確認されたため、自主回収。	<p>一昨年11月の自主回収に伴い製造工程を精査しましたところ、造粒時間が長いことが原因であると推測されました。このため、造粒時間を規定することとし、これにより改善いたしましたが、以後の全ロットを安定性モニタリングの対象とし、品質の確認を実施することいたしました。</p> <p>その後の安定性モニタリングでは、全てのロットが規格に適合していることが確認されたものの、経時変化から一部のロットに今後の溶出性低下が懸念されたため、同製品の自主回収を昨年10月に行っております。</p> <p>原因調査の結果、製造工程には問題が見いだせなかったものの、錠剤が吸湿することで溶出性が低下することが確認され、工程中の水分が品質低下に影響したものと推察されました。</p> <p>現在当該製品は出荷停止とし、試験製剤を製造して安定性の確認を行っており、本年3月末までにその結果を取り纏めますが、確実な原因追及のためには長期の安定性による確認が必要と考えられます。しかしながら、長期にわたり出荷停止とすることは安定供給の点から適切ではないと考えられますことから、本年3月末の結果を踏まえ、本品の薬価削除・承認整理も検討致します。なお、薬価削除・承認整理との結論に至った場合であっても、実施中の安定性試験については継続実施することとし、当該原因究明を行う予定であります。</p> <p>現在、全製品の安定性モニタリングを実施しておりますが、本品以外に問題となる製品はありません。</p>

※ 他品目の改善状況の確認とあわせて、今後、製剤試験WGにおいて再度試験を実施する予定。