

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30年3月9日時点)

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	第16回検討会時点の改善状況、改善品の出荷スケジュール	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)	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) →ファイザー(株) ¹⁾	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。	原薬変更および製造プロセス調整により、一定の溶出改善は認められました。しかしながら、4液性の溶出プロフィールの同等性は確保できておりません。現在、原薬の粒子径と溶出性に影響が推察されるため、さらなる検討を実施中であり、平成30年12月末迄に対応を決定する見込です。
第13回 (平成26年9月3日)	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。	平成29年7月に処方及び製法変更等の一部変更承認申請を目標に種々検討を実施し、変更処方にて生物学的同等性試験を実施しましたが、期待する結果を得ることができませんでした。このため、今後の方策について検討中です。
	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。	先発品及びオレンジブックとの溶出挙動の類似性の確保を目的とし、トフィソパム錠50mg「JG」の処方変更検討、安定性試験、溶出挙動の確認及びヒト生物学的同等性試験を実施したが、ヒト生物学的同等性試験にて同等性が得られなかったことから追加の改善検討を断念し、薬価削除(経過措置期間:平成30年3月31日まで)後速やかに製造販売承認整理を行う予定。

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。	pH6.8及び水の試験液での溶出挙動を改善するよう製造方法等を見直した。 その結果、現在の製剤の溶出挙動はオレンジブックとは乖離がみられるものの、先発製剤と比較してpH6.8の試験液(パドル法50回転)では生物学的同等性ガイドラインに規定された”類似”の範囲と判断された。 また、先発製剤は水での溶出試験において、ベッセル底部に堆積物がみられることから、生物学的同等性ガイドラインにて許容されている回転バスケット法(100回転)にて試験を実施した。 その結果、現在の弊社製剤の溶出挙動は弊社が購入した先発製剤と比較して、生物学的同等性ガイドラインに規定された“類似”の範囲に適合すると判断された。 2017年3月より、上記製造方法を見直した製剤を市場出荷している。
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。	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、処方変更の一部変更承認申請を実施し、2016年11月に承認取得、2017年3月より出荷を開始しています。 処方変更の詳細としては、溶出試験で先発処方中のリン酸水素カルシウム水和物がベッセル底部にマウントを形成することで溶出率が頭打ちするという特性があったため、弊社では無水リン酸水素カルシウムを添加することで、各液性で先発品、オレンジブックと類似性を確認致しました。

第15回 (平成27年9月8日)	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。	製造条件の見直しによって、先発品 の溶出挙動と類似性であること、安定 性においても良好な結果であったこと から改良品 (Lot.No.:B007A0) は平 成29年3月に市場出荷を致しました。
	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) →武田テバ薬品(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。	改善の検討をいたしましたが、4液の 類似性確保が難しいと判断し、平成 30年3月末で薬価削除することが決 定いたしました。
	ロラタジン錠10mg 「TYK」 (ロラタジン錠、No.8)	大正薬品工業(株) →武田テバ薬品(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。	改善の検討をいたしましたが、4液の 類似性確保が難しいと判断し、平成 30年3月末で薬価削除することが決 定いたしました。
	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。	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28年12月より出荷を開始 した。
	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。	打錠圧力を管理する事で溶出挙動の 類似性が得られ改善出来ました。 改善した製品は、平成28年2月より出 荷しております。

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	同製剤については、平衡相対湿度の 調整による溶出挙動の改善を実施し た結果が、実生産において期待され る結果が得られなかった。 その後の検討により結合剤として使 用しているデンプン溶液の調製法を 見直すことにより、溶出挙動が改善 することが判明した。 工場での設備を用いた改善後の製 造方法による試作において4液性に 適合する結果が得られており、本年8 月頃市場出荷予定の実生産品で確 認する予定です。
---	----------------	--	--	---	--

1) 本製品は平成25年5月1日付でファイザー株式会社へ承継された。承継前製造販売会社はマイラン製薬株式会社である

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
第19回 (平成29年8月28日)	メロキシカム錠5mg	辰巳化学	pH6.8の試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。	原因究明と改善の検討を行う。	現在使用している原薬が製造元の都合により製造終了となるため、新たな原薬追加を予定しております。 原薬追加の際に併せて溶出挙動改善のための製造方法変更を行うことを予定いたしております。 現在は追加予定原薬の物性を確認中であり、今後のスケジュールについては現時点で明確な時期をお伝えできる状況にはございません。
	アクタリット錠100mg	辰巳化学	全ての試験液で先発品との溶出挙動に類似性なし。	原因について調査を進める。	弊社において保存されていた当該ロット及び直近2ロット分について溶出挙動を確認した結果、直近2ロット分につきましては先発製剤と溶出挙動の類似性が確認されました。 その後ロット間で溶出挙動に差異が生じた原因究明のための調査を行っていましたが、原薬調達先のGMP不順守による問題を受け、当該製品については販売中止することを社内決定し、先日厚生労働省に供給停止の事前報告を提出致しました。
	エトドラク錠100mg	大原薬品工業	pH1.2、4.0および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。	原薬の粒度管理を行うなど、溶出性の改善に向けた検討を進める。	エトドラク錠100mg「オーハラ」及びエトドラク錠200mg「オーハラ」の参考品を用いて溶出挙動の調査を行ったところ、エトドラク錠100mg「オーハラ」及びエトドラク錠200mg「オーハラ」の溶出挙動は、ジェネリック医薬品品質情報検討会の製剤WGで実施したデータと同様に先発品及びオレンジブックとの溶出挙動に類似の範囲から外れていることが確認された。 本製剤は、1錠中の主薬含量が約80%であり、原薬の物性、特に粒度が溶出性に大きく影響すると考えられる。 そこで、別途粒度の細かい粉碎された原薬を入手し、製剤を試作製造して4液性を調査した。その結果、いずれの試験液についても、溶出挙動は類似の範囲内であることが確認できた。 しかしながら、現行の原薬は、粒度規格は特に設定されずに製造されていることから、粒度の変動が大きかったと推定され、原薬の適正な粒度管理を実施するには製造設備/方法の変更が必要となる。 したがって、現状では、適正に粒度管理した原薬の安定的な入手が困難なことから、両製剤の販売を中止することとした。両製剤は平成31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。
	エトドラク錠200mg	大原薬品工業	pH4.0および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。		